

# **TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE EN ADULTOS**

*En la revisión de esta monografía ha participado como consultor externo el Dr. D. Pedro Valdivielso Felices, Facultativo Especialista de Área. Profesor Titular de Medicina Interna. Unidad de Lípidos. Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico. Universidad de Málaga.*

## INDICE

- I. **INTRODUCCIÓN**
- II. **RELACION DE LA HIPERLIPIDEMIA CON LA ARTERIOSCLEROSIS Y LA ENFERMEDAD CARDIACA CORONARIA**
- III. **HIPERLIPIDEMIA Y OTROS FACTORES DE RESGO DE ENFERMEDAD CARDIACA CORONARIA**
- IV. **DATOS EPIDEMIOLÓGICOS**
- V. **DETECCIÓN DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA**
- VI. **RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE INCLUIDAS EN DIFERENTES CONSENSOS NACIONALES O INTERNACIONALES SOBRE PREVENCION PRIMARIA Y SECUNDARIA DE ENFERMEDAD CARDIACA CORONARIA**
  - VI.1. Recomendaciones del *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel II*
  - VI.2. Recomendaciones de las sociedades europeas de aterosclerosis, cardiología e hipertensión
  - VI.3. Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de las *sociedades españolas de arteriosclerosis, medicina interna y liga para la lucha contra la hipertension arterial*.
  - VI.4. Recomendaciones para el tratamiento de la hiperlipidemia en pacientes con cardiopatía isquémica de las *Sociedades Españolas de Arteriosclerosis y Cardiología*.
- VII. **ENFOQUE TERAPEUTICO DE LAS HIPERLIPIDEMIAS**
  - VII.1. Tratamiento dietético
  - VII.2. Tratamiento farmacológico
- VIII. **MEDICAMENTOS HIPOLIPEMIANTES**
  - VIII.1. Inhibidores de la hidroximetil glutaril -CoA (HMG-CoA) reductasa (estatinas)
  - VIII.2. Resinas de intercambio aniónico
  - VIII.3. Derivados del ácido nicotínico
  - VIII.4. Fibratos
  - VIII.5. Probucof
  - VIII.6. Estrógenos: Terapia hormonal sustitutiva
- IX. **PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS CON ESTATINAS EN PREVENCION PRIMARIA Y SECUNDARIA DE LA ENFERMEDAD CARDÍACA CORONARIA**
  - IX.1. Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)
  - IX.2. West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)

### IX.3. Cholesterol And Recurrent Events (CARE)

## X. SITUACIONES ESPECIALES Y ENFERMEDADES CONCOMITANTES

- X.1. Mujeres
- X.2. Ancianos
- X.3. Pacientes diabéticos
- X.4. Pacientes con obesidad

## XI. CONCLUSIONES

## XII. BIBLIOGRAFIA

### Abreviaturas utilizadas

TG: triglicéridos  
VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad  
LDL: lipoproteínas de baja densidad  
IDL: LDL<sub>1</sub>  
HDL: lipoproteínas de alta densidad  
CI: cardiopatía isquémica  
CT: colesterol total  
cLDL: colesterol unido a las LDL  
cHDL: colesterol unido a las HDL  
ECC: enfermedad cardiaca coronaria  
NCEP: National Cholesterol Education Program  
THS: terapia hormonal sustitutiva

## I. INTRODUCCIÓN

El colesterol, los triglicéridos (TG) y los fosfolípidos son los principales lípidos del organismo. Se transportan en el plasma como complejos de lípidos y proteínas especializadas –apoproteínas- conocidos como lipoproteínas. Las lipoproteínas plasmáticas son partículas esféricas compuestas por un núcleo, que consta de TG y ésteres de colesterol; y una superficie, donde se encuentran los fosfolípidos, el colesterol libre y las apoproteínas (1,2). Existen cuatro clases principales de lipoproteínas plasmáticas, que varían en densidad de acuerdo con la concentración alcanzada por sus diversos componentes lipídicos y proteicos. Son los quilomicrones, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las lipoproteínas de baja densidad (LDL) -subclasificadas en LDL<sub>1</sub> o IDL y LDL<sub>2</sub>- y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) -subclasificadas en HDL<sub>2</sub>, HDL<sub>3</sub> y HDL<sub>c</sub>-. El mayor contenido de TG se encuentra en los quilomicrones y en las VLDL, mientras que el mayor contenido de colesterol se encuentra en las LDL. Existen distintos tipos y subtipos de apoproteínas que difieren en su peso molecular y funciones; las Apo-B -de elevado peso molecular- no emigran de una partícula a otra, mientras que las Apo-A y Apo-C -de bajo peso molecular- son transferidas de unas lipoproteínas a otras; siendo la Apo-AI la principal proteína de las HDL y la Apo-B la principal proteína de las LDL (2). En la tabla 1 se presentan los distintos patrones en los que se han clasificado tradicionalmente a las hiperlipoproteinemias; si bien, desde un punto de vista práctico, pueden agruparse en las siguientes categorías (figura 1):

PATRONES DE HIPERLIPOPROTEINEMIA					
	Sinónimos	Incidencia	Lipoproteínas Características	Lípidos Características	Enfermedad genética o primaria
Tipo I	Hiperquilomicronemia	Muy rara	↑ QM LDL, VLDL y HDL (↓ generalmente)	↑ TG	Deficiencia de lipoprotein lipasa familiar Deficiencia de apoproteína C-11 familiar
Tipo IIa	Hiperbetalipoproteinemia Hipercolesterolemia	1/500 (*)	↑ LDL	↑ CO	Hipercolesterolemia familiar Hiperlipidemia combinada familiar Hipercolesterolemia poligénica
Tipo IIb	Hiperlipidemia combinada	1/100	↑ LDL y VLDL	↑ CO ↑ TG	Hiperlipidemia combinada familiar
Tipo III	Disbetalipoproteinemia	1/10.000	↑ IDL	↑ CO ↑ TG	Hiperlipoproteinemia familiar tipo III Disbetalipoproteinemia
Tipo IV	Hipertrigliceridemia	1/1.000	↑ VLDL	↑ TG	Hipertrigliceridemia familiar
Tipo V	Hipertrigliceridemia mixta	Rara	↑ QM, VLDL LDL (normal o ↓)	↑ CO ↑ TG	Hipertrigliceridemia familiar

**Tabla 1** (Modificada de 37)

CO: Colesterol  
TG: Triglicéridos  
LDL: Lipoproteínas de baja densidad  
HDL: Lipoproteínas de alta densidad

IDL: LDL<sub>1</sub>  
VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad  
QM: Quilomicrones.  
(\*): Frecuencia poblacional para la hipercolesterolemia familiar

## DIAGNÓSTICO DE LAS HIPERLIPIDEMIAS

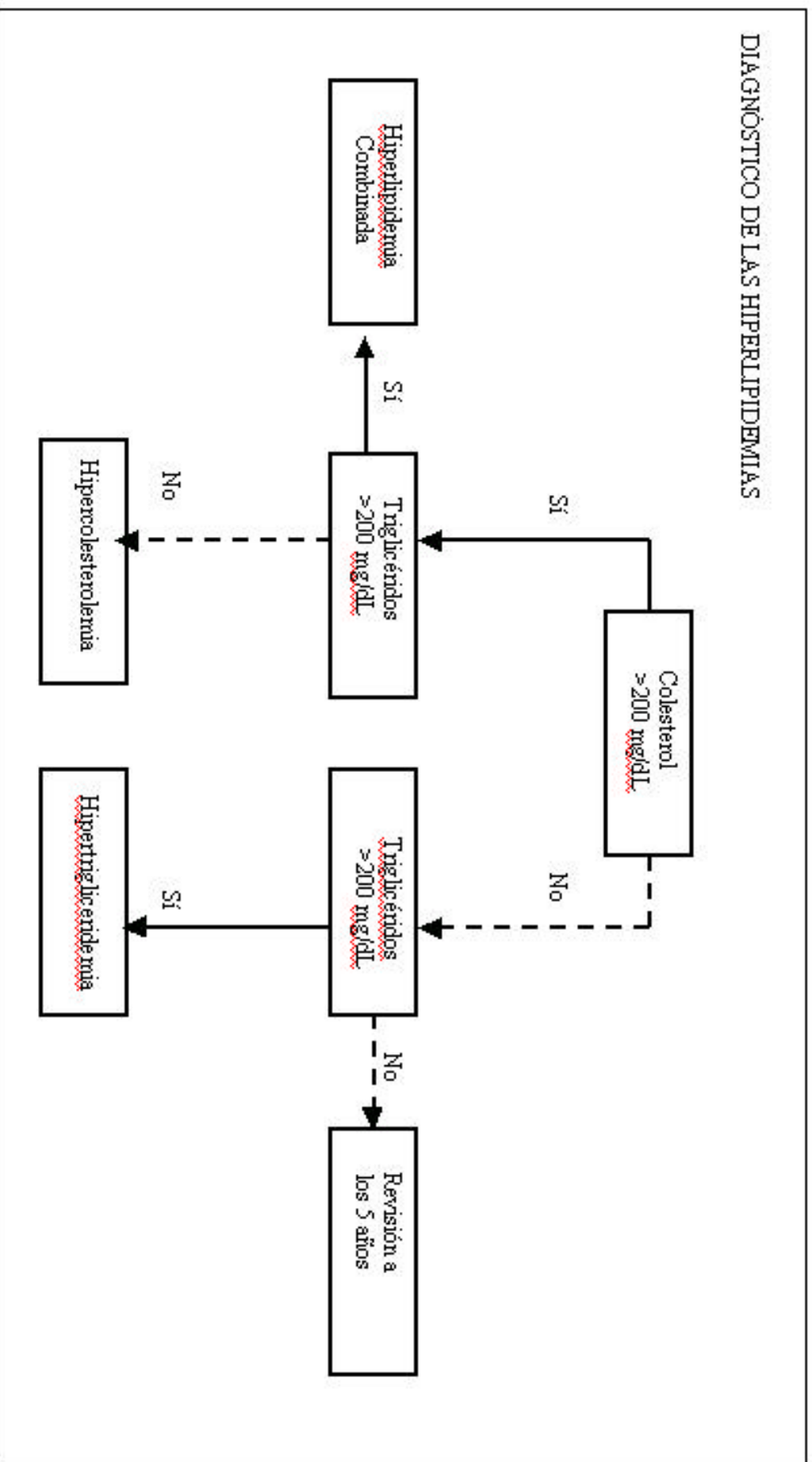


Figura 1 (Tomada de 3)

### **Hipercolesterolemia:**

Se debe generalmente a aumento de los niveles de LDL (hiperlipoproteinemia de tipo IIa), aunque rara vez se asocia a aumento de HDL (hiperalfalipoproteinemia) (1,2).

Las concentraciones de colesterol plasmático son superiores a 200 mg/dL, en presencia de concentraciones de TG inferiores a 200 mg/dL (3).

### **Hipertrigliceridemia:**

Si es moderada, suele deberse a aumento de VLDL (tipo IV), y si es intensa, a aumento de quilomicrones (tipo I), o aumento de quilomicrones y VLDL (tipo V), o aumento de beta-VLDL (tipo III) (1,2).

Las concentraciones de TG superan los 200 mg/dL, en presencia de concentraciones plasmáticas de colesterol inferiores a 200 mg/dL (3).

### **Hiperlipidemia combinada:**

Se debe frecuentemente a elevación de VLDL y LDL (hiperlipoproteinemia de tipo IIb) y menos frecuentemente a elevación de IDL (hiperlipoproteinemia III) (1,2). Tanto las concentraciones de colesterol como las de TG plasmáticos superan simultáneamente los 200 mg/dL (3).

Un mismo fenotipo lipoproteico puede deberse a diversas alteraciones genéticas o a diversas condiciones clínicas que producen dislipemia secundaria. En la práctica clínica, las determinaciones del colesterol, TG, cHDL y electroforesis de lipoproteínas en plasma bastan para establecer el diagnóstico e instaurar el tratamiento (2).

## **II. RELACION DE LA HIPERLIPIDEMIA CON LA ARTERIOSCLEROSIS Y LA ENFERMEDAD CARDIACA CORONARIA Y DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA CON LA PANCREATITIS LIPÉMICA**

En la literatura biomédica se recogen opiniones controvertidas en relación a algunos aspectos de la asociación entre hiperlipidemia y arteriosclerosis. La “teoría lipídica” de la arteriosclerosis ha defendido -basandose en argumentos histológicos de estudios epidemiológicos y de experimentación animal- la existencia de una asociación entre la hipercolesterolemia y el desarrollo de la placa de ateroma, habiéndose realizado extraordinarios esfuerzos humanos y económicos para intentar demostrar que la disminución de los niveles de colesterol puede reducir el número de acontecimientos clínicos derivados del crecimiento de la placa de ateroma (4). Mientras que otros autores aceptan el principio fundamental de la teoría lipídica, sin aceptar automáticamente que la disminución de los niveles plasmáticos de colesterol reduce la incidencia de cardiopatía isquémica (CI) y la mortalidad por esta causa (5).

Evidencias acumuladas a lo largo de las tres últimas décadas relacionan las elevaciones del colesterol total (CT) y del colesterol que va unido a las LDL (cLDL), así como las reducciones del colesterol que va unido a las HDL (cHDL) con el desarrollo de enfermedad cardiaca coronaria (ECC) o con la aparición de nuevos episodios, tanto en mujeres como en hombres (1,6-9).

Asimismo, existe una estrecha relación entre tasas elevadas de TG vehiculados por quilomicrones y el desarrollo de pancreatitis lipémica; siendo el riesgo muy elevado cuando los niveles de TG son >1000 mg/dL (1).

### III. HIPERLIPIDEMIA Y OTROS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIACA CORONARIA

La arteriosclerosis coronaria prematura conduce a manifestaciones de CI, que es la principal consecuencia de la hiperlipidemia (1,6-8). No debemos olvidar que la CI es una enfermedad multifactorial donde no existen agentes etiológicos sino factores de riesgo que favorecen el desarrollo de arteriosclerosis -alteración subyacente de la ECC- y del fenómeno trombótico superpuesto, que aumentan la probabilidad de sufrir un evento coronario. Los factores de riesgo pueden ser modificables (estilos de vida o características bioquímicas/fisiológicas) o no modificables (características personales) (8) (ver tabla 2). De entre todos los factores de riesgo, probablemente tengan mayor interés aquéllos que puedan ser objeto de cualquier tipo de intervención que conduzca a la reducción del riesgo coronario (8,10); así, el tabaquismo, la hipertensión y la hipercolesterolemia, se consideran como los factores de riesgo principales de la ECC, y por ello han recibido mayor atención (8).

---

#### FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIACA CORONARIA

---

Estilos de vida (modificables)	Características bioquímicas o fisiológicas (modificables)	Características personales (no modificables)
Dieta rica en grasas saturadas, colesterol y calorías	Hipercolesterolemia >200 mg/dL LDL >130 mg/Dl HDL <35 mg/dL	Edad: >45 años en el hombre y >55 años en la mujer
Tabaquismo	Hipertensión arterial	Menopausia
Consumo excesivo de alcohol	Obesidad >del 30% del peso ideal	Historia familiar o personal de ECC u otra enfermedad vascular arteriosclerótica
Vida sedentaria	Diabetes Factores trombogénicos	

---

**Tabla 2** (Tomada de 8,12)

LDL: lipoproteína de baja densidad  
HDL: lipoproteína de alta densidad  
ECC: enfermedad cardíaca coronaria

En los últimos años diferentes evidencias han confirmado que las elevaciones del CT y del cLDL, así como las reducciones del cHDL son factores de riesgo de ECC que pueden ser modificados (3,7,8). Su valoración aislada no constituye un indicador suficiente de riesgo cardiovascular, siendo preciso considerarlas en el contexto del conjunto de todos los factores de riesgo: tabaquismo, hipertensión arterial, inactividad física, etc. (9).

La hipertrigliceridemia suele presentarse asociada a otros factores de riesgo que son componentes del llamado síndrome de resistencia insulínica (obesidad, intolerancia a la glucosa o diabetes tipo II, hipertensión arterial, LDL pequeñas y densas, y cHDL bajo) (7,8). Por el momento, aún no está claro si la elevación aislada de los niveles plasmáticos de TG puede considerarse como un factor de riesgo independiente de CI (3,7,8), dada la heterogeneidad de las hipertrigliceridemias. Así, mientras las partículas IDL (ricas en TG) son claramente aterógenas, los TG -transportados sobre todo por VLDL o por quilomicrones- de mucho mayor tamaño, no parecen ser aterógenos (3). Recientemente, diferentes evidencias indican que las lipoproteínas ricas en TG contribuyen en gran medida a la arteriosclerosis por lo que su disminución constituye un objetivo clínico de importancia (11).

Uno de los objetivos fundamentales para el control de la CI radica en los diferentes tipos de estrategias encaminadas a combatir los factores de riesgo cardiovascular (12). Así, la prevención primaria estaría dirigida a evitar la aparición de enfermedad coronaria; mientras que la prevención secundaria trataría de reducir la frecuencia de acontecimientos recurrentes de CI tras haber sufrido un accidente isquémico (6,8,9,12). En países como el nuestro, de baja incidencia de CI, es importante dar un paso más en prevención; en el sentido de conservar y promover los hábitos que han permitido una baja incidencia de enfermedad coronaria (12).

#### **IV. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS**

Aproximadamente el 70% de la población adulta de los EE.UU. tiene algún grado de estenosis ateromatosa de las coronarias, siendo la CI la primera causa de muerte (4). En Europa, la mortalidad por ECC ha disminuido significativamente en algunos países en las dos últimas décadas, mientras que en otros no ha variado o ha aumentado; si bien, continúa siendo la primera causa de mortalidad en los hombres de 45 años y en mujeres de 65 años. Además, la ECC constituye una causa de una importante morbilidad, originando incapacidad prematura, que supone una carga importante para los servicios sanitarios y sociales de todos los países europeos (8).

En España, a pesar de que la población presenta elevados niveles de factores de riesgo, la mortalidad por enfermedad cardiovascular con relación a otros países es baja; aproximadamente la cuarta parte de la de algunos países del norte de Europa (3,4). Si bien representa la primera causa de muerte en el segmento de población activa entre 35-64 años (4). Desde 1960 las tasas de mortalidad total ajustadas por edad han ido disminuyendo, pero este descenso se debe sobre todo al de la mortalidad de causa cerebrovascular. Existiendo la paradoja de que la mayor mortalidad cardiovascular se registra en aquellas comunidades autónomas más proclives a una posible dieta mediterránea: islas, costa de Levante, Andalucía, etc. (3).

Las diferencias en los niveles medios de colesterol entre distintas poblaciones están determinadas en gran medida por las características de la dieta. Así, países con dietas ricas en grasas saturadas y pobres en grasas poliinsaturadas, presentan unos niveles medios de colesterol elevados. En algunos ensayos clínicos randomizados realizados en ámbitos institucionales se ha

demostrado que la adecuación de los componentes de la dieta origina cambios sustanciales en los niveles de colesterol (9).

En nuestro país la mortalidad por CI, supone el 13,9% de todos los fallecimientos en la población de 35 a 64 años. Esto hace que la polémica surgida a nivel internacional en relación a la conveniencia o no del tratamiento hipocolesterolemiante y el momento de inicio de éste, también sea de gran interés en nuestro medio (4).

Con respecto a los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, las cifras en España son preocupantes. Respecto al colesterol, el 18-20% de los adultos sobrepasan los 250 mg/dL. Asimismo, siguiendo los criterios definidos por el National Cholesterol Education Program (NCEP), un 23% de los adultos españoles presentan un alto riesgo de enfermedad cardiovascular, el 14% un alto riesgo por asociación de factores de riesgo coronario y el 2% cifras de colesterol que implican un riesgo moderado de enfermedad coronaria. En total, el 39% de la población adulta tiene un riesgo cardiovascular superior al recomendado (3).

## **V. DETECCIÓN DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA**

Los niveles plasmáticos de colesterol vienen determinados tanto por la herencia como por otros factores adquiridos, tales como: dieta, balance calórico y grado de actividad física. En la mayoría de las personas los niveles de CT están muy relacionados con los de cLDL ya que la mayor parte del colesterol plasmático está contenido en las LDL (60-70%) (6,8).

En las últimas recomendaciones del NCEP sobre detección, evaluación y tratamiento de la hipercolesterolemia se indica que la LDL es la lipoproteína más aterogénica y la de mayor precisión para la evaluación de riesgos, por lo que se establece que la concentración de cLDL es el principal criterio de decisión para establecer el inicio del tratamiento dietético y/o farmacológico; y en detrimento del CT, a pesar de que la determinación de éste presente algunas ventajas frente a la de aquél: realización asequible, coste inferior y no precisar que el paciente esté en ayunas (6).

Sin embargo, tanto en las últimas recomendaciones del documento europeo sobre prevención de ECC como en los documentos españoles sobre prevención primaria de la enfermedad cardiovascular y sobre el tratamiento de la hiperlipidemia en pacientes con cardiopatía isquémica, se indica que cualquier decisión de instaurar un tratamiento hipolipemiante debería basarse en determinaciones repetidas (dos o más, separadas por un intervalo de dos semanas) de los lípidos plasmáticos, incluyendo el CT, cHDL y TG (3,8,13).

Para el cálculo del nivel de cLDL se aplica la fórmula de Friedewald ( $cLDL: CT - cHDL - TG/5$  si se usan mg/dL,  $TG/2,21$  si se usan mmol/L), siempre que los TG totales sean inferiores a 300 mg/dL; si bien, debe utilizarse con sumo cuidado en especial en los casos de hiperlipidemia mixta, sobre todo en los pacientes con diabetes mellitus tipo II, debido al enriquecimiento en TG de las VLDL, siendo necesaria la determinación directa del cLDL (3,8,13,14).

Con relación a definir los sistemas para detectar a los individuos susceptibles de algún tipo de intervención, no parece oportuno recurrir a campañas masivas de detección, pues su rendimiento probablemente sería muy bajo (3); ya que la valoración aislada del colesterol sanguíneo es un indicador insuficiente de riesgo de ECC, al ocurrir la mayoría de los eventos de ECC en la población con niveles de colesterol medios o bajos. Teniendo en cuenta lo anterior parece

improbable que el control rutinario de colesterolemia sirva para reducir la mortalidad (9). Es más recomendable el empleo de estrategias de tipo oportunista, determinando el colesterol en aquellos individuos que acuden al médico con ocasión de una revisión, valorando posteriormente los resultados de forma adecuada; o utilizando estrategias de alto riesgo, dirigidas específicamente a aquellos grupos que presentan un riesgo elevado: familiares de pacientes conocidos con hiperlipidemias genéticas graves o con enfermedad cardiovascular temprana (3).

## **VI. RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE INCLUIDAS EN DIFERENTES CONSENSOS NACIONALES O INTERNACIONALES SOBRE PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA DE ENFERMEDAD CARDIACA CORONARIA**

### **VI.1. Recomendaciones del *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel II***

La publicación de los resultados del “Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial” en 1985 dio un impulso al tratamiento de la hipercolesterolemia en la prevención de la ECC. Tras la publicación de un Consenso del NIH (Instituto Nacional de Salud de EE.UU.) sobre “Lowering Blood Cholesterol to Prevent Heart Disease” se creó en 1986 en EE.UU. el NCEP. Como parte de este Programa, en 1988 un panel de expertos publicó sus recomendaciones sobre detección, evaluación y tratamiento de la hipercolesterolemia en adultos. Dichas recomendaciones fueron revisadas y actualizadas en 1994, al disponerse de nuevas evidencias científicas (6).

En el último informe del NCEP se indica que en la **prevención primaria** el tratamiento farmacológico puede iniciarse en los adultos que, a pesar del tratamiento dietético, presenten niveles de **cLDL** (6):

- $\geq 190$  mg/dL (4,9 mmol/L) sin otros factores de riesgo; o bien,
- $\geq 160$  mg/dL (4,1 mmol/L) con otros dos factores de riesgo.

Los objetivos mínimos que se pretenden con el tratamiento farmacológico, similares a los del tratamiento dietético, son alcanzar niveles de **cLDL** (6):

- $< 160$  mg/dL (4,1 mmol/L); o bien,
- $< 130$  mg/dL (3,4 mmol/L) si hay otros dos factores de riesgo.

En la prevención primaria se hace necesario un juicio clínico individualizado, especialmente en aquellos pacientes que no reúnen los requisitos suficientes para iniciar el tratamiento farmacológico pero que no alcanzan los objetivos mínimos con una dieta y actividad física adecuadas. En este grupo se incluyen (6):

- pacientes de mediana o avanzada edad sin otros dos factores de riesgo que siguiendo una dieta correcta presentan un rango de cLDL entre 160-190 mg/dL (4,1-4,9 mmol/L) y varones jóvenes (<35 años) y mujeres premenopáusicas con un rango de cLDL de 190-220 mg/dL; y,

- pacientes con otros dos factores de riesgo con un rango de cLDL de 130-160 mg/dL (3,4-4,1 mmol/L).

El NCEP indica que en dichos grupos de pacientes habría que realizar un mayor esfuerzo para intentar reducir los niveles de colesterol y el riesgo de ECC mediante métodos no farmacológicos como dieta, actividad física y reducción de otros factores de riesgo; pero si no se consigue un adecuado control podría considerarse el tratamiento farmacológico (6).

Con relación a la **prevención secundaria**, en el documento del NCEP se indica que el objetivo del tratamiento es alcanzar niveles de **cLDL**  $\leq$  100 mg/dL. El tratamiento farmacológico generalmente está indicado en pacientes con ECC estabilizada o con cualquier otra enfermedad arterioesclerótica si los niveles de **cLDL** son (6):

- $\geq$  130 mg/dL a pesar de seguir un tratamiento dietético máximo.
- Cuando el nivel es de 100-129 mg/dL, la decisión de instaurar o no un tratamiento farmacológico se basará en el juicio clínico individualizado, valorando los potenciales beneficios y los efectos adversos asociados al tratamiento, así como el coste del mismo.

## **VI.2. Recomendaciones de las *Sociedades Europeas de Aterosclerosis, Cardiología e Hipertensión***

En Europa, siguiendo la misma línea que en EE.UU., la *Sociedad Europea de Aterosclerosis* publicó en 1988 sus recomendaciones sobre detección y tratamiento de hiperlipidemias en adultos, que fueron actualizadas por última vez en 1992. Como complemento a estas recomendaciones, y a las realizadas por la OMS/Sociedad Internacional de Hipertensión, en 1994 se publicó un documento realizado conjuntamente por la Sociedad Europea de Aterosclerosis, la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Hipertensión, en el que se indica que el aspecto más notable de las últimas recomendaciones sobre prevención de ECC es la importancia dada al conjunto total de riesgos a los que un individuo se expone, más que a la calificación de un individuo como “fumador”, “hipertenso” o “hiperlipidémico”. Este planteamiento reconoce tres grandes hechos: que la ECC tiene una etiología multifactorial; que los factores de riesgo tienen un efecto multiplicativo; y, que los profesionales sanitarios deben considerar al paciente en su totalidad y no los factores de riesgo de forma aislada (8).

Para el profesional sanitario resulta prioritario identificar tanto a los pacientes con ECC manifiesta como a los que presentan un elevado riesgo de desarrollarla; ya que, en estos pacientes, la eficacia preventiva es mayor. En Europa el número de pacientes con ECC establecida es elevado y el de individuos sanos con un riesgo elevado de desarrollarla es enorme. Comprensiblemente, los profesionales de la salud pueden pensar que las labores de prevención en la práctica clínica diaria pueden suponer una carga dado el elevado número de pacientes susceptibles. Siendo de gran utilidad el establecimiento de un orden de prioridades, para realizar tareas de prevención de ECC en la práctica clínica diaria. En la tabla 3 se lista -en orden decreciente- una propuesta de prioridades de prevención de ECC (8).

---

**PRIORIDADES DE PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD CARDIACA CORONARIA**

---

1. Pacientes con ECC establecida u otra enfermedad vascular arteriosclerótica

---

2. Individuos asintomáticos con un factor de riesgo elevado:

- Hipercolesterolemia grave u otras formas de dislipemia
  - Diabetes
  - Hipertensión
  - Individuos con varios factores de riesgo
- 

3. Historia familiar de:

- Pacientes con inicio precoz de ECC u otra enfermedad vascular arteriosclerótica
  - Individuos asintomáticos de elevado riesgo
- 

ECC: Enfermedad cardíaca coronaria

**Tabla 3** .(Tomada de 8)

En este documento europeo también se indica que cualquier decisión de instaurar un tratamiento hipolipemiante se debe basar en tres mediciones o más de lípidos completos, seguidas de la valoración adicional de la existencia o no de otros factores de riesgo de ECC que puedan ser modificados. Si el riesgo de desarrollar ECC supera el 20% o podría superarlo si se proyectara a la edad de 60 años, se recomienda una vigilancia cercana de todos los factores de riesgo, incluyendo la hipercolesterolemia. En estos casos de elevado nivel de riesgo, el umbral para utilizar o no el tratamiento farmacológico podría reducirse. En todos los pacientes con hiperlipidemia grave o moderada es preciso investigar la coexistencia de enfermedades que puedan elevar los niveles de colesterol o TG. Algunas causas frecuentes de hiperlipidemia secundaria y las pruebas para detectarlas se describen en la tabla 4 (8).

---

**CAUSAS FRECUENTES DE HIPERLIPIDEMIA SECUNDARIA Y  
DETERMINACIONES DIAGNÓSTICAS**

---

Peso, alcoholismo

Historia clínica, gamma GT

---

Hipotiroidismo

T<sub>4</sub>, TSH

---

Diabetes

Glucosa en orina, en sangre

---

Enfermedad renal

Creatinina sérica y proteinuria

---

Enfermedad hepática

Pruebas de función hepática

---

**Tabla 4.** (Modificada de 8)

En este informe las recomendaciones en cuanto al tratamiento se basan en los niveles de **colesterol plasmático** (8):

- >300 mg/dL, se recomienda:

- solicitar un perfil lipídico completo en ayunas;
- descartar la posibilidad de hiperlipidemia secundaria;
- examinar los niveles de lípidos de los familiares;
- realizar consejo nutricional.

Si en un periodo de tiempo de 3-6 meses no se consigue una reducción del colesterol a niveles <270 mg/dL; se inicia el tratamiento farmacológico.

- 270-300 mg/dL, se recomienda:

- solicitar un perfil lipídico en ayunas;
- descartar la posibilidad de hiperlipidemia secundaria
- realizar consejo nutricional.

Si en un periodo de tiempo de 3-6 meses no se consigue una reducción significativa de los niveles de colesterol; se inicia el tratamiento farmacológico si el riesgo de ECC en 10 años supera el 20%.

- 230-270 mg/dL, se recomienda:

- realizar consejo nutricional y control de los factores de riesgo.

Si no se observa una respuesta positiva tras realizar el consejo nutricional, y el riesgo en 10 años de ECC supera el 20%, se inicia el tratamiento farmacológico.

- 200-230 mg/dL, se recomienda:

- realizar consejo nutricional y control de los factores de riesgo.

Si no hay una respuesta positiva al consejo nutricional y el riesgo en 10 años de ECC supera el 20%; habría que intensificar el consejo nutricional.

Las reducciones modestas en los niveles de colesterol plasmático, en pacientes con hiperlipidemias graves, pueden asociarse a una notable reducción del riesgo, especialmente si se combina con el control de otros factores de riesgo (8).

La hipertrigliceridemia aislada generalmente responde al control del peso y de la alcoholemia. Sin embargo, la necesidad de tratamiento farmacológico podría considerarse si se asocia a elevaciones del colesterol; y, en especial, si hay evidencia de hiperlipidemia familiar combinada. Lo mismo ocurriría si el nivel de cHDL está disminuido, y/o el cociente CT/cHDL es de 5 o menos o si el riesgo total de ECC está elevado (8).

Los niveles muy elevados de TG (440-880 mg/dL) son relativamente raros y, si bien es cierto que los TG se encuentran en las VLDL y en los quilomicrones que son menos aterogénicos, estas

hipertrigliceridemias deben ser tratadas (suelen ser sensibles a las reducciones de peso y de alcohol), ya que se asocian a un elevado riesgo de pancreatitis (8).

Recientemente las recomendaciones de las Sociedades Europeas de Arteriosclerosis, Cardiología e Hipertensión han sido puestas al día, simplificando el algoritmo diagnóstico y terapéutico de las dislipemias, aunque no varía la idea original de tratar a pacientes con un riesgo absoluto >20% de enfermedad coronaria en los 10 años siguientes o proyectados a los 60 años. En dicho documento se incluyen tablas que facilitan el cálculo del riesgo y el algoritmo diagnóstico/terapéutico de forma simplificada (15).

### **VI.3. Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de las Sociedades Españolas de Arteriosclerosis, Medicina Interna y Liga para la Lucha contra la Hipertension Arterial.**

El objetivo principal del documento conjunto de las *Sociedades Españolas de Arteriosclerosis, Medicina Interna y Liga para la Lucha contra la Hipertensión Arterial* es promover una modificación favorable de los factores de riesgo de la enfermedad coronaria en España, en un intento de contrarrestar el posible efecto de la paradoja española de baja mortalidad cardiovascular y elevada prevalencia de factores de riesgo (3).

Para el establecimiento del nivel de riesgo cardiovascular se precisa realizar una valoración global del mismo, teniendo en cuenta la presencia y gravedad de los principales factores de riesgo coronario. Los principales factores son: CT, cLDL, hipertensión, obesidad, tabaquismo, cHDL<35 mg/dL, sedentarismo, sexo masculino, postmenopáusia, diabetes, antecedentes familiares o personales de enfermedad cardiovascular precoz. En la tabla 5 se definen los diversos niveles de riesgo de acuerdo con la presencia de éstos (3).

<b>NIVELES DE RIESGO SEGÚN LAS CIFRAS DE COLESTEROL Y OBJETIVOS DE LA INTERVENCIÓN</b>			
<b>RIESGO</b>	<b>CT (mg/dL)</b>	<b>OTROS FACTORES DE RIESGO</b>	<b>OBJETIVO (cLDL, mg/dL)</b>
Deseable	<200	Independiente	---
Ligero	200-300	No	175
Moderado	200-300 200-300	+1 FR no lipídico o cHDL<35 mg/dL +2 FR no lipídico o +1 FR grave	155
Alto	>300	Independiente de Enfermedad Cardiovascular	135

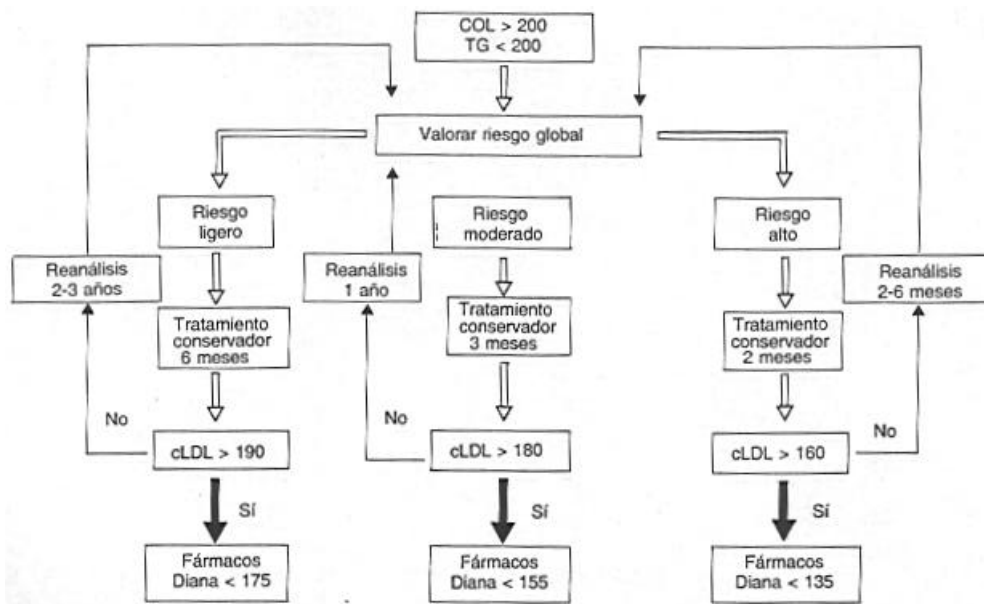
CT: colesterol total  
cLDL: colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad  
cHDL: colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad  
FR: factor de riesgo

**Tabla 5** .(Tomada de 3)

Si la concentración de CT es  $<200$  mg/dL, puede considerarse que la situación de riesgo es “deseable”, y no se necesita realizar ninguna prueba adicional hasta pasados 5 años. Si la concentración de CT es  $>200$  mg/dL es preciso repetir la determinación para minimizar la variabilidad intraindividual y solicitar las determinaciones de TG (valor deseable  $<200$  mg/dL) y cHDL. Estas dos determinaciones adicionales junto a los datos de la historia clínica y de la exploración física son imprescindibles para intentar definir claramente el nivel del riesgo global del individuo. El descenso de cHDL ( $<35$  mg/dL) debe considerarse un factor de riesgo independiente (3).

El principal objetivo del tratamiento hipolipemiante es frenar el desarrollo del proceso ateromatoso, dependiendo el tipo de intervención a desarrollar ante un paciente concreto de su riesgo cardiovascular global. Se aconseja iniciar la intervención con medidas conservadoras, y –únicamente- cuando éstas son insuficientes podría considerarse el uso de fármacos. En la tabla 5 se indica que el objetivo terapéutico concreto en los pacientes con riesgo cardiovascular global ligero, moderado o alto implica conseguir concentraciones de cLDL inferiores a 175, 155 y 135 mg/dL, respectivamente. Iniciando la intervención -con medidas conservadoras (dieta)- cuando la concentración de cLDL supera los niveles deseables; y el tratamiento farmacológico cuando el cLDL es  $>190$  mg/dL (riesgo ligero),  $>180$  mg/dL (riesgo moderado) o  $>160$  mg/dL (riesgo alto). Asimismo, en este documento los autores revisan los criterios de actuación (ver figuras 2-4) en los tres tipos clásicos de hiperlipidemia: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperlipidemia combinada (3).

## Hipercolesterolemia



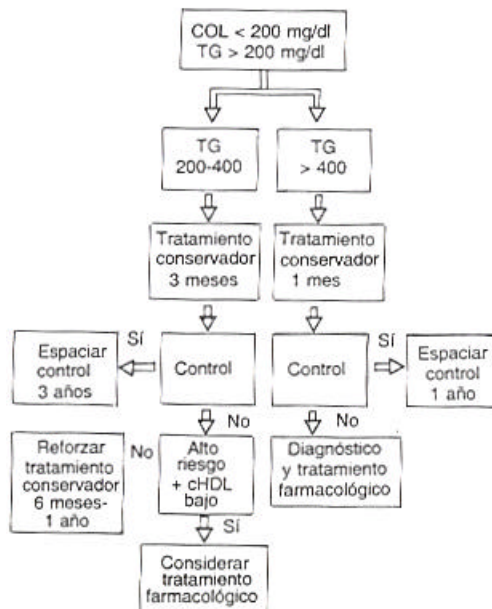
COL: colesterol

TG: triglicéridos

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

**Figura 2** (Tomada de 3)

## Hipertrigliceridemia



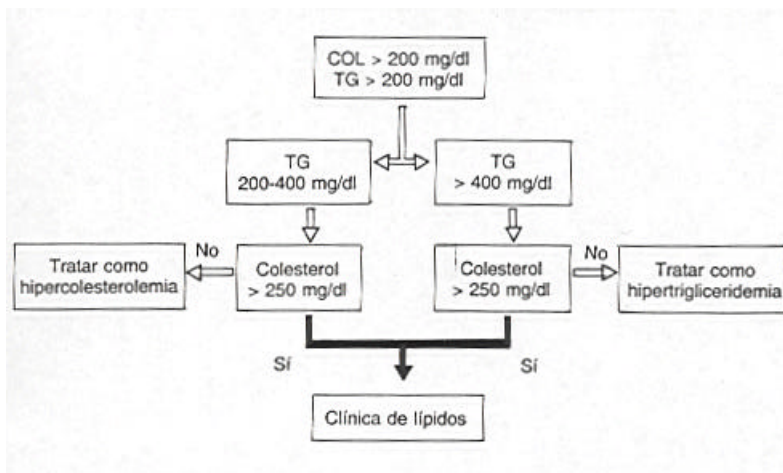
COL: colesterol

TG: triglicéridos

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

**Figura 3** (Tomada de 3)

## Hiperlipidemia mixta



COL: colesterol

TG: triglicéridos

**Figura 4** (Tomada de 3)

### VI.4. Recomendaciones para el tratamiento de la hiperlipidemia en pacientes con cardiopatía isquémica de las *Sociedades Españolas de Arteriosclerosis y Cardiología*.

En España, en un documento elaborado conjuntamente por las *Sociedades Españolas de Arteriosclerosis y Cardiología*, se establecen recomendaciones para el tratamiento de la hipercolesterolemia en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio o presentan manifestaciones clínicas de cardiopatía isquémica (**prevención secundaria**). Las normas van dirigidas a los hombres y -en especial- a las mujeres, ya que su perfil de riesgo suele ser más adverso que el de los varones, su riesgo relativo es mayor y una vez sufrido un infarto su protección relativa contra la enfermedad coronaria desaparece (13).

Se recomienda identificar y tratar todos los factores de riesgo coronario, salvo en los pacientes en los que la expectativa de vida está muy limitada -por lesión miocárdica extensa o por cualquier enfermedad sistémica grave que acorte la vida- y el tratamiento no proporciona ningún beneficio. Las diferentes actuaciones estarán dirigidas a: 1) conseguir el abandono total del consumo de tabaco si se es fumador; 2) modificar la dieta; 3) recomendar un programa de ejercicio físico adecuado a la edad y tolerancia si no existen contraindicaciones, y; 4) controlar otros factores de riesgo, si los hubiere (13).

En todos los pacientes con ECC, una vez pasados tres meses del infarto de miocardio, deben determinarse el CT, el cHDL y los TG. Los objetivos en prevención secundaria son los siguientes (13):

- CT < 190 mg/dL;
- cLDL < 120 mg/dL;
- TG < 200 mg/dL;
- cHDL > 35 mg/dL (hombres), > 42 mg/dL (mujeres);
- cociente cLDL/cHDL < 5,0.

## VII. ENFOQUE TERAPEUTICO DE LAS HIPERLIPIDEMIAS

Inicialmente es preciso descartar y tratar todas las posibles causas de hiperlipidemia secundaria (ver tabla 4); y en segundo lugar excluir la posibilidad de una etiología iatrógena (ver tabla 6). Una vez descartadas o corregidas estas causas de dislipemias la acción terapéutica inicial será la intervención dietética y si ésta resulta insuficiente o es previsible que lo sea, se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico (2). El tratamiento farmacológico debe reservarse a aquellos pacientes de alto riesgo en los que han fracasado el resto de las medidas y no está indicado para aquellos pacientes que quieren tomar la medicación en vez de el resto de las medidas, entre otras cosas por un coste social inaceptablemente elevado.

MEDICAMENTOS QUE PUEDEN MODIFICAR LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE COLESTEROL O TRIGLICÉRIDOS					
	CT	TG	cHDL	cLDL	COMENTARIO
<b>Diuréticos</b>					
Tiazidas (Hidroclorotiazida)	↑	↑	No afecta la HDL	↑	La elevación de los niveles plasmáticos de los lípidos es significativa, mientras que la HDL no se altera.
Clortalidona	↑	↑	No afecta la HDL	↑	El efecto sobre el perfil lipídico suele ser transitorio: en las dos primeras semanas de tratamiento.  El efecto sobre los TG es menos marcado cuando se administra con metoprolol.
<b>Betabloqueantes</b>					
No selectivos (ej.: propranolol, nadolol, timolol)	No afecta (en ocasiones)	↑20-60%	↓		Elevación de las VLDL. Los no selectivos afectan el perfil lipoproteico en mayor grado que los selectivos. Su asociación con tiazidas origina un mayor deterioro del perfil lipoproteico.
Selectivos (ej.: metoprolol, atenolol, practolol)	No afecta	↑	↓		Sus efectos sobre las lipoproteinas son cualitativamente similares a las de los no selectivos, pero inferiores cuantitativamente; especialmente en relación al cHDL.
<b>Antagonistas adrenérgicos alfa1</b>					
(ej.: terazosina, doxazosina, prazosina)	↓	↓	↑	↓	
<b>Metildopa</b>	No afecta	No afecta	↓(ligero)		Los cambios en los niveles de CT y TG descritos no han sido significativos.
<b>Anticonceptivos orales</b>					
Estrógenos		↑	↑	↓	El componente estrogénico generalmente mejora el perfil lipídico (↓cLDL y ↑cHDL), mientras que los progestágenos tienen el efecto contrario.
Progestágenos			↓	↑	Se han descrito casos de ↑TG con gestodeno / etinilestradiol.  Los efectos adversos sobre el perfil lipídico son superiores con los progestágenos más androgénicos (ej.: norgestrel).
<b>Corticosteroides</b>	↑	↑	↓(en mujeres)	↑de LDL	La mayoría de las alteraciones del perfil lipídico asociadas al uso de corticosteroides se han descrito en pacientes sometidos a trasplante renal o tras su uso a largo plazo.

<b>Isotretinoína</b>	↑ ligero	↑	↓ leve- moderado	↑	Es frecuente la elevación de los TG. Presentan mayor riesgo de elevación de TG los pacientes con antecedentes personales o familiares de hiperlipemia, diabéticos, obesos o pacientes con ingesta excesiva de alcohol.
<b>Ciclosporina</b>	↑	↑	↓ de HDL	↑ de LDL	Las alteraciones de las lipoproteínas han sido reversibles. Su aparición no ha requerido retirar el fármaco.

HDL: Lipoproteínas de alta densidad.

LDL: Lipoproteínas de baja densidad.

VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad.

cHDL: Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

cLDL: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

CT: Colesterol Total.

TG: Triglicéridos.

**Tabla 6** .(Tomada de 37)

## VII.1. Tratamiento dietético

La gran variedad de alimentos disponibles en la actualidad explica el interés epidemiológico en analizar la dieta de las poblaciones con baja mortalidad cardiovascular para establecer recomendaciones dietéticas concretas a la población de países con mortalidad cardiovascular elevada. Así, en el estudio “Siete Países” se puso de manifiesto que la mortalidad por enfermedad cardiovascular era claramente menor en las áreas mediterráneas y que la dieta estaba relacionada con ello, destacándose las excelencias de la dieta mediterránea; siendo las características determinantes de esta dieta el uso del aceite de oliva como principal fuente de grasa, el pan como alimento básico, la abundante ingesta de frutas y verduras, el consumo diario de una cantidad discreta de vino tinto en las comidas, la frecuente presencia de pescado en la dieta, y el consumo de otros elementos típicos como ajo, cebolla, tomate, frutos secos y café (16,17).

La dieta española de los años sesenta posiblemente se asemejó a la considerada como “dieta mediterránea ideal” en el estudio de Siete Países. Desde entonces se han conservado aspectos esenciales de la misma como son un importante consumo de grasa monoinsaturada procedente del aceite de oliva, de pescado, frutas y verduras y un suficiente consumo de vino tinto. Sin embargo, resulta preocupante el aumento del consumo de grasa saturada derivada del elevado consumo de carne, leche y derivados; y la reducción del consumo de carbohidratos complejos aportados por los cereales. Actualmente en nuestro país existen algunos hábitos de alimentación –especialmente en los grandes núcleos urbanos- que obligan a tener cautela y a promover campañas de concienciación dirigidas a la población general que promuevan una alimentación similar a la dieta mediterránea ideal, pobre en grasas de origen animal, rica en cereales, verduras, fruta y aceite de oliva, un razonable consumo de pescado, ocasional consumo de carnes, y con un discreto consumo diario de vino tinto en las comidas (16,17).

La intervención dietética dependerá del riesgo total del paciente, de la presión arterial, del peso y de los niveles de lípidos. Los profesionales sanitarios deben dedicar tiempo al consejo nutricional y a ayudar al paciente a conseguir una dieta adecuada, y consultar –si es preciso- a especialistas en dietética y nutrición. Existen unas medidas generales que son aplicables a la mayoría de los pacientes. En general se recomienda que exista variedad en los alimentos; que menos de un tercio del consumo de grasa proceda de fuentes saturadas, con sustitución parcial con grasas poli y monoinsaturadas; el consumo abundante de frutas, vegetales y cereales; la

restricción del consumo de alcohol a menos de 10-30 g/día; y, si el paciente es hipertenso, que el consumo diario de sal sea inferior a 5 g. En la tabla 7 se recoge una dieta baja en lípidos adaptada a las recomendaciones de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (18).

## **DIETA BAJA EN LÍPIDOS**

**(adaptada a las recomendaciones de la Sociedad Europea de Aterosclerosis)**

	Alimentos recomendados*	Alimentos para consumo moderado**	Alimentos prohibidos***
Cereales	Pan integral, cereales integrales, avena, cereales, pasta, tostadas, arroz		Croissant y similares
Productos lácteos	Leche desnatada, quesos muy bajos en grasa (requesón), yogures muy bajos en grasa, clara de huevo	Leche semidesnatada, quesos bajos en grasa (Brie, Camembert, Edam, Gouda), yogures bajos en grasa, dos huevos a la semana	Leche completa, leche condensada, crema, leche artificial, quesos con grasa, yogures con grasa
Sopas Pescados	Consomé, sopas vegetales. Todos los pescados blancos y azules (a la parrilla, hervidos, ahumados). Evitar las pieles	Pescado frito en aceite adecuado	Purés, cremas. Huevas, pescado frito en aceite no adecuado
Mariscos Carnes	Ostras, vieiras. Pavo, pollo, ternera, gamo, conejo	Mejillones, langosta, gambas. Magro de vaca, jamón, bacon, cordero (una o dos veces por semana). Salchichas de ternera o pollo. Hígado dos veces al mes	Camarones, calamares. Pato, ganso, carnes muy grasas, salchichas habituales, salami, pasteles de carne, patés
Grasas		Aceites poliinsaturados (girasol, maíz, nuez). Aceites monoinsaturados (oliva). Margarinas con poca grasa	Mantequilla, sebo, manteca de cerdo, aceite de palma, margarinas con mucha grasa
Frutas, verduras y legumbres	Todas las verduras frescas y congeladas. Legumbres: judías, lentejas, guisantes, patatas cocidas. Todas las frutas frescas y secas, frutas en conserva no edulcoradas	Patatas asadas o fritas en aceites adecuados	Patatas asadas o fritas, verduras o arroz frito en aceites inadecuados o en grasa, verduras y legumbres saladas en conserva
Postres	Sorbetes, gelatinas, puding hecho con leche desnatada, macedonia de frutas, merengue		Helados, puding, salsas de crema o mantequilla
Pastelería		Pasteles, bizcochos hechos con margarina o aceites insaturados	Pasteles, bizcochos, tartas y puding de pastelería
Confitería	Turrón, dulces cocidos	Mazapán	Chocolate, toffes, dulce de azúcar, coco
Frutos secos Bebidas	Nueces, almendras, castañas. Té, café instantáneo, agua, refrescos sin calorías	Cacahuets, pistachos. Alcohol, batidos de chocolate bajos en grasa	Coco, frutos secos salados. Batidos de chocolate, café irlandés, bebidas con malta, café

Salsas, condimentos	Pimienta, hierbas de mostaza, picantes	Salsas de ensalada bajas en grasa	Sal, salsas de ensalada, mayonesa salada
---------------------	--	-----------------------------------	--

---

\*Los alimentos recomendados son bajos en grasa y/o altos en fibra. Deben ser consumidos como parte habitual de la dieta; \*\* los alimentos para consumo moderado contienen grasas insaturadas o pequeñas cantidades de grasas saturadas. Estos alimentos pueden consumirse sólo de forma moderada pues la dieta debe ser baja en grasas; \*\*\* los alimentos prohibidos tienen muchas grasas saturadas y/o colesterol y deben ser evitados siempre que sea posible.

---

**Tabla 7.** (Tomada de 18)

Existen preparados de complementos dietéticos naturales de lípidos marinos que contienen ácidos grasos omega-3 (eicosapentaenoico y docosahexaenoico) (19) que se han utilizado para el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave (resistente a dieta, fibratos y ácido nicotínico) y han conseguido reducir los niveles plasmáticos de TG; si bien, no reducen los niveles plasmáticos de colesterol (20).

## VII.2. Tratamiento farmacológico

La intervención farmacológica dependerá de los niveles de lípidos y de la existencia o no de otros factores de riesgo. Los objetivos establecidos por el NCEP y por el consenso español se basan en la definición de cifras permisibles de cLDL, tanto para el tratamiento dietético como para el farmacológico (2).

Entre los diferentes tipos de fármacos hipolipemiantes, los más utilizados son las resinas, estatinas, derivados del ácido nicotínico y fibratos. Las resinas y estatinas son eficaces reduciendo el cLDL, sin embargo la eficacia de los fibratos es inferior (8). Algunos estudios han demostrado que el incremento del cHDL que originan las resinas y estatinas es inferior al que originan los fibratos y sobre todo al que produce el ácido nicotínico (8,21,22). Las resinas pueden elevar los niveles de TG, por ello no están indicadas en el tratamiento de las hiperlipidemias mixtas, salvo que se administren en combinación con fármacos que disminuyan los niveles de TG. En cambio, las estatinas los reducen moderadamente; mientras que los fibratos y el ácido nicotínico los reducen sustancialmente; siendo los hipolipemiantes más eficaces en el tratamiento de la hiperlipidemia mixta o la hipertrigliceridemia (8).

Los hipolipemiantes también pueden utilizarse combinados en el tratamiento de distintos tipos de hiperlipidemia, especialmente cuando a pesar de los consejos dietéticos y la terapia medicamentosa no se logre normalizar los parámetros lipídicos; si bien, las terapias combinadas aumentan la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas. A ser posible, los fármacos que se combinan deben tener mecanismos de acción complementarios. En los casos menos graves, es preferible utilizar dosis bajas de cada medicamento que dosis altas de uno solo, disminuyendo de esta forma la frecuencia de reacciones adversas y mejorando la relación coste-beneficio (3,8,23).

Las combinaciones posibles son: resinas y estatinas; resinas y fibratos; resinas y probucol; estatinas y probucol; estatinas y fibratos (23). En la hipercolesterolemia familiar puede ser necesario utilizar una combinación de resinas + estatinas (terapia doble) o resinas + estatinas + ácido nicotínico (terapia triple) para conseguir reducciones satisfactorias de cLDL (8); si bien, la combinación de ácido nicotínico, ya sea con resinas o con estatinas está en desuso (23). Una combinación aparentemente potente es la de fibratos con estatinas. Sin embargo esta asociación debe utilizarse de forma prudente por la frecuencia de efectos adversos hepáticos y musculares, en concreto es preciso vigilar el desarrollo de miopatía -un efecto adverso infrecuente de las

estatinas cuando se utilizan solas-, lo que obliga a hacer frecuentes controles de creatinfosfocinasa y de transaminasas (8,23) .

## **VIII. MEDICAMENTOS HIPOLIPEMIANTES**

Los diferentes tipos de fármacos hipolipemiantes pueden clasificarse –según el último informe del NCEP- en fármacos mayores (inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa, resinas de intercambio aniónico, derivados del ácido nicotínico); otros fármacos (fibratos, probucol); y fármacos alternativos (estrógenos en mujeres postmenopáusicas) (6).

### **VIII.1. Inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa (estatinas)**

Son los hipolipemiantes de mayor eficacia en la reducción de los niveles de cLDL (24), siendo de utilidad en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria y la hiperlipidemia familiar combinada (25). En nuestro país actualmente se encuentran comercializadas seis agentes: atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina (19).

Todas las estatinas comparten el mismo mecanismo de acción inhibiendo de forma competitiva y reversible la enzima HMG-CoA reductasa que cataliza la biosíntesis de colesterol, al bloquear la formación de ácido mevalónico y disminuir la síntesis intracelular de colesterol; lo que resulta en un aumento compensatorio en la producción de receptores para LDL en las células hepáticas, con un mejor aclaramiento del cLDL circulante, originándose una intensa disminución de los niveles de cLDL y CT (hasta un 50%); asimismo, originan un modesto descenso de los niveles de TG y un ligero ascenso de los niveles de cHDL (2,6,8,24-26).

Entre los efectos clínicos beneficiosos de las estatinas se incluyen: 1) reducción de la mortalidad relacionada con la ECC en pacientes sin enfermedad coronaria (prevención primaria) y en pacientes con ECC u otra enfermedad arterioesclerótica (prevención secundaria); 2) retraso de la progresión de la enfermedad arterial coronaria; y 3) disminución de los lípidos plasmáticos en pacientes con niveles elevados (26). Debe considerarse la utilización de estos fármacos en función del riesgo de presentar acontecimientos coronarios más que en función de los niveles de colesterol; ya que, en la población asintomática -con bajo riesgo de ECC- su uso es discutible, al ser elevados los costes de reducir la colesterolemia mediante la utilización de estatinas en relación a los beneficios obtenidos (9).

Se han realizado diversos estudios como el 4S (prevención secundaria) –con simvastatina- y el WOSCOPS (prevención primaria) –con pravastatina- que han mostrado una mejoría de la supervivencia global con este tratamiento hipolipemiante (27,28). Asimismo, se dispone de varios ensayos clínicos que muestran que la lovastatina, pravastatina y simvastatina pueden retrasar la progresión de la enfermedad arterial coronaria o incluso inducir la regresión de la arteriosclerosis, aunque se desconoce si este efecto es una propiedad de todas las estatinas o sólo de algunas de ellas (26).

El efecto farmacológico de las estatinas es dosis-dependiente, presentando todas una eficacia similar cuando se administran a las dosis y pautas establecidas (ver tabla 8). Se recomienda administrarlas por la noche, ya que es cuando existe una mayor producción de colesterol endógeno (6). Las distintas estatinas difieren en cuanto a la estructura química y las propiedades farmacocinéticas (26). Si bien, la principal diferencia –según se ha puesto de manifiesto en diversos ensayos clínicos- radica en su potencia hipolipemiante relativa. La lovastatina es de

potencia muy similar a la pravastatina; la simvastatina es aproximadamente el doble de potente que éstas y unas ocho veces más que fluvastatina (26,29).

<b>DOSIS DE LAS ESTATINAS</b>			
	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento (dosis inicial-máxima)	Observaciones
ATORVASTATINA	10 mg/día	10-80 mg/día	La dosis habitual en los ensayos clínicos es 10-20 mg
CERIVASTATINA	0.2-0.3 mg/día		
FLUVASTATINA	20-40 mg/día	20-80 mg/día	Cuando se utilizan 80 mg/día: se administran divididos en dos dosis de 40 mg
LOVASTATINA	20 mg/día	20-80 mg/día	
PRAVASTATINA	10-20 mg/día	10-40 mg/día	En pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal o hepática la dosis inicial es 10 mg/día
SIMVASTATINA	5-10 mg/día	5-40 mg/día	En el estudio 4S <sup>1</sup> los pacientes con hipercolesterolemia y ECC <sup>2</sup> la dosis inicial es de 20 mg/día

1: Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)

2: Enfermedad Cardíaca Coronaria (ECC)

**Tabla 8.** (Tomada de 30,37,38)

La atorvastatina produce las mayores reducciones de colesterol y TG por miligramo de fármaco administrado (30). En un ensayo clínico publicado recientemente, la atorvastatina administrada a dosis equipotentes a la simvastatina se mostró más eficaz que esta última en la reducción de TG y fibrinógeno plasmático en pacientes con hipercolesterolemia, principalmente si presentan un patrón hiperlipoproteínico de tipo IIb (31). Si bien, debido a su reciente comercialización, no se conoce por completo su perfil de efectos adversos ni su seguridad a largo plazo, por lo que su uso debería reservarse para aquellos pacientes que no responden a otros fármacos o que presentan hipercolesterolemia grave (30).

Las estatinas son útiles en pacientes de mediana o avanzada edad con múltiples factores de riesgo, y, en especial, en las formas graves de hipercolesterolemia o en pacientes con ECC establecida. Asimismo han mostrado su eficacia en el tratamiento de la disbetalipoproteinemia familiar y de la hiperlipidemia secundaria debida a diabetes mellitus y síndrome nefrótico. En cambio, no suelen ser fármacos de primera elección en la prevención primaria en adultos jóvenes -salvo que la hipercolesterolemia sea muy grave-, ya que la información sobre su seguridad a

largo plazo es limitada; siendo preferible en estos pacientes la utilización de resinas -en prevención primaria- en hombres de edad <45 años y en mujeres de edad <55 años. Las estatinas están contraindicadas en pacientes con alergia conocida y deben evitarse en pacientes con enfermedad hepática activa. Asimismo, no deben utilizarse durante el embarazo o lactancia. Su seguridad y eficacia no ha sido establecida en niños y adolescentes (6).

La eficacia mostrada por las estatinas en la disminución del riesgo coronario ha planteado la cuestión de si su uso sería extensible a los pacientes con hipertrigliceridemia, una clase de dislipemia de elevada prevalencia que también puede elevar el riesgo coronario. En este sentido, recientemente, algunos autores han revisado el papel del tratamiento con estatinas en pacientes con hipertrigliceridemia, concluyendo que a la vista de los resultados favorables de diversos ensayos clínicos, las estatinas podrían considerarse fármacos de primera elección en pacientes con hipertrigliceridemia moderada que precisan de tratamiento farmacológico, al presentar la ventaja de disminuir los niveles de lipoproteínas aterogénicas ricas en TG, que suelen estar elevadas en dichos pacientes (32). Sin embargo, según la opinión de algunos de los revisores de la monografía, si el paciente presenta una hipertrigliceridemia aislada (más aún si los niveles de HDL son bajos) el medicamento de elección podría ser un fibrato o el ácido nicotínico.

Según los ensayos clínicos realizados la tolerabilidad general de las estatinas es muy alta, siendo generalmente reversibles los efectos adversos descritos; sin que se observen diferencias significativas entre ellas. Destacan las molestias gastrointestinales, aumentos ocasionales de creatín-fosfoquinasa, miopatías, rabdomiolisis, miopatía mitocondrial, y dermatomiositis; también pueden causar elevaciones de las transaminasas hepáticas (AST y ALT) de hasta el triple del valor normal (2,6,25,26).

Entre las interacciones descritas cabe destacar los cambios farmacocinéticos que sufren al administrarlas con ciertos fármacos; de esta manera puede disminuir su absorción con las resinas y aumentar su semivida con ciclosporina en pacientes trasplantados (2). En cambio otros fármacos como los IECAS y la terapia hormonal sustitutiva no alteran su cinética (2,33).

El uso de estatinas junto a ciclosporina, gemfibrozilo, eritromicina o ácido nicotínico puede propiciar la aparición de miopatía en ocasiones grave, sobretudo cuando se utilizan dosis elevadas; concretamente el 5% de los pacientes tratados con lovastatina y gemfibrozilo pueden desarrollarla. Por ello organismos como la FDA desaconseja su uso combinado, en especial cuando exista alteración de la función renal y/o hepática; y, fundamentalmente, en mujeres mayores (2,6,34). La estatina más recientemente comercializada en España, la cerivastatina, al parecer, no presenta interacciones clínicamente significativas con diversos fármacos de uso frecuente: digoxina, warfarina, antiácidos, cimetidina, nifedipino, omeprazol, eritromicina e itraconazol. Por ello podría ser de utilidad en pacientes polimedicados; si bien habría que tener en cuenta su limitada experiencia con respecto a otros fármacos de este grupo (35).

En comparación con otros hipocolesterolemiantes, según los resultados de un reciente estudio realizado en España sobre coste-efectividad de diversos tratamientos dirigidos a reducir los niveles de colesterol, tensión arterial y la adicción al tabaco; se señala que la lovastatina tiene una mejor relación coste-eficacia que la colestiramina (resina) y que el gemfibrozilo (fibrato), tanto por su potencia superior como por su mejor tolerabilidad (36). Con relación a la elección de la estatina a utilizar, se valorará el grado de reducción lipídica que se precisa alcanzar en cada paciente así como la relación entre su potencia relativa y el coste (26).

## VIII.2. Resinas de intercambio aniónico

Las resinas de intercambio aniónico -colestiramina, colestipol y colestrán- también se denominan secuestradores de ácidos biliares por su mecanismo de acción, que consiste en unirse en el intestino delgado a los ácidos biliares y originar compuestos insolubles que se eliminan por las heces. De manera que interrumpen la circulación enterohepática de los ácidos biliares y promueven en el hígado la conversión de colesterol en ácidos biliares, inhibiendo su reabsorción. En consecuencia, la reducción de colesterol hepático estimula la formación de receptores de LDL, que facilita la eliminación de las LDL de la circulación, descendiendo los niveles plasmáticos de cLDL (2,6,19,25,37,38). Estos fármacos, generalmente, incrementan leve o moderadamente los niveles de cHDL y tienden a elevar los TG (8).

La colestiramina y el colestipol han sido ampliamente utilizados, mostrando su eficacia en la reducción selectiva del colesterol -sin reducir los niveles de TG- y seguridad tras su uso a largo plazo (1,6,8). Están indicados en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria y en la hiperlipidemia primaria mixta en combinación con fármacos que reduzcan los niveles de TG (19).

Las dosis deben ajustarse según las necesidades del paciente, recomendándose iniciar el tratamiento a dosis bajas (4 g de colestiramina o 5 g de colestipol, dos veces al día) (6,19), aumentándolas progresivamente si la tolerabilidad es buena, hasta alcanzar la dosis recomendada de colestipol de 5-30 g/día (administrados en 1-2 dosis), o la de colestiramina de 4-12 g cada 12 horas (19).

Al ser compuestos insolubles, no se absorben en el intestino, por lo que carecen de toxicidad sistémica; estando especialmente indicados en adultos jóvenes. Su uso a largo plazo disminuye el riesgo de cardiopatía isquémica, como ha quedado demostrado -para la colestiramina- en el estudio "Lipid Research Clinics-Coronary Primary Prevention Trial (LC-CPPT)". Con frecuencia causan efectos adversos gastrointestinales, tales como: estreñimiento, sensación de plenitud, náuseas y flatulencia. Raramente han ocasionado otros efectos adversos como colelitiasis, esteatorrea o síndrome de malabsorción (a dosis elevadas), hemorragia gastrointestinal o úlcera péptica. Asimismo, pueden originar elevaciones de los niveles de TG, especialmente en pacientes con hipertrigliceridemia. Además, se han descrito cuadros carenciales al alterar la absorción intestinal de diversos compuestos: vitaminas liposolubles, ácido fólico. No existen estudios que muestren su teratogenicidad, pero potencialmente podrían originar efectos sobre el feto como consecuencia de la malabsorción materna de vitaminas y nutrientes (1,2,6,34,38).

Las resinas pueden interferir la absorción de algunos medicamentos que se administren concurrentemente (ej.: tetraciclinas, penicilina, warfarina, tiroxina, diuréticos tiazídicos y betabloqueantes); por ello, se recomienda administrar estos medicamentos una hora o más antes de las resinas (2,6,25). Cuando se utilizan como tratamiento combinado junto a las estatinas hay que tener en cuenta que pueden disminuir la biodisponibilidad de éstas. Para evitarlo, se recomienda administrar las resinas por la noche y las estatinas al acostarse (6). En cambio, no interfiere la absorción del ácido nicotínico, por lo que pueden utilizarse en combinación (25).

Estos hipolipemiantes están indicados especialmente en pacientes con elevaciones aisladas del cLDL. Siendo considerados de primera elección en pacientes -de edad <45 años (hombres) y <55 años (mujeres)- con elevaciones del cLDL de 160-220 mg/dL en los que se precisa instaurar un tratamiento farmacológico. En monoterapia, deben utilizarse con precaución cuando los niveles

de TG son >200 mg/dL y están contraindicados cuando existe hipertrigliceridemia (>500 mg/dL), disbetalipoproteinemia familiar o en pacientes con estreñimiento crónico (6).

### **VIII.3. Ácido nicotínico**

El ácido nicotínico es considerado –al igual que las estatinas y las resinas- por el NCEP como uno de los principales fármacos para el tratamiento de la hipercolesterolemia, al haber mostrado su seguridad y eficacia en el tratamiento de diversas dislipemias primarias y secundarias. Aunque su uso requiere un minucioso seguimiento del paciente que facilite la detección de posibles efectos tóxicos (39). En España no está disponible el ácido nicotínico como especialidad farmacéutica para uso como hipolipemiante; si bien, sí está disponible como formulación magistral.

El ácido nicotínico reduce eficazmente el cLDL plasmático, incrementa notablemente el cHDL y –al igual que los fibratos- disminuye sustancialmente los niveles de TG (8). Está indicado cuando los niveles de cLDL están moderadamente elevados y se asocia a hipertrigliceridemia y a descenso del cHDL. Es especialmente eficaz en pacientes con ECC estabilizada que presentan niveles de cLDL en el rango superior del límite de la normalidad y reducción del cHDL (6). También se puede utilizar en tratamiento combinado con otros hipolipemiantes -estatinas, resinas, fibratos- en diferentes tipos de hiperlipidemias (6,39).

El principal inconveniente del ácido nicotínico radica en sus efectos adversos, que dificultan el cumplimiento terapéutico; en especial la vasodilatación cutánea (con sensación de oleada de calor) secundaria a la liberación de prostaglandinas. Este efecto se puede prevenir administrando el medicamento con las comidas y utilizando ácido acetilsalicílico o cualquier otro inhibidor de la síntesis de prostaglandinas; si bien se puede desarrollar taquifilaxia al efecto farmacológico. Algunos de los efectos adversos que se han descrito, son: prurito, erupción cutánea, sequedad de boca, pigmentación de la piel, hepatitis, úlcera péptica, gota, hiperglucemia y miopatía entre otros (2,6,7,34,39).

El ácido nicotínico a dosis de 2-3 g/día reduce en un 20% los niveles de LDL, y en un 40% los de TG, elevando en un 20% los niveles de HDL (7). Se recomienda iniciar el tratamiento a dosis bajas (50-100 mg/8 horas) y aumentar la dosis paulatinamente en función de la tolerabilidad de los efectos adversos (2,6,7). Su uso está contraindicado en caso de enfermedad hepática, úlcera péptica, diabetes, hemorragias o gota (2,6,37). No se recomienda su uso rutinario en niños y adolescentes con dislipemias importantes debido a la insuficiente experiencia en este grupo de población (39).

### **VIII.4. Fibratos**

En nuestro país están comercializados diversos agentes de este grupo. El clofibrato es un derivado del ácido fenoxiisobutírico que, tras absorberse, libera el ácido fíbrico (2). Otros fibratos disponibles son: etofibrato, binifibrato, bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozilo y pirifibrato (19).

Los fibratos son menos eficaces que las resinas, estatinas y el ácido nicotínico en reducir los niveles de cLDL; en cambio, suelen originar un incremento de cHDL muy superior al de éstas. Al igual que el ácido nicotínico, reducen sustancialmente los niveles de TG (8).

El mecanismo de acción de los fibratos es complejo y con variaciones entre los distintos fármacos de este grupo (2,6,40). Los recientes avances de las técnicas de biología molecular han permitido identificar receptores específicos que son activados por los fibratos y que mediatizan su efecto farmacodinámico (40). La estimulación del receptor consigue la regulación de varias enzimas implicadas en el metabolismo de lipoproteínas ricas en TG (2). Disminuye principalmente los niveles de TG, y -de forma inconstante- en menor grado el colesterol; lo cual se aprecia en un notable descenso de las VLDL, una disminución menor o nula de las LDL y, a veces, un aumento de las HDL y sus principales constituyentes, las apo-AI y apo-AII (2,6,40).

La mayoría de los pacientes toleran bien los fibratos, aunque no es raro que aparezcan reacciones adversas gastrointestinales. En general, todos ellos aumentan la litogenicidad de la bilis, favoreciendo la formación de cálculos de colesterol. Los fibratos pueden potenciar el efecto de los anticoagulantes orales. La combinación de gemfibrozilo y lovastatina se ha asociado con miopatía y, raramente, con rhabdmiolisis; por lo que la asociación de fibratos y estatinas tan sólo se utilizará en pacientes seleccionados y bajo un minucioso seguimiento (6).

Durante las últimas tres décadas se han desarrollado diversos estudios sobre utilización de fibratos en prevención primaria y secundaria de dislipemias y los resultados han mostrado que algunos de ellos originan una reducción importante de eventos coronarios y de la progresión del ateroma (40). En general, están indicados en pacientes con cifras muy elevadas de TG (6) (40). Actualmente están en curso cuatro ensayos clínicos a gran escala con fibratos, dos de los cuales se han diseñado específicamente para la evaluación del tratamiento de dislipemias en pacientes diabéticos, cuyos resultados previsiblemente permitan definir el papel de estos fármacos frente al resto de hipolipemiantes disponibles para el tratamiento de dislipemias y arteriosclerosis (40).

### **VIII.5. Probucol**

Se trata de un fármaco de estructura química muy diferente a la de otros hipolipemiantes. Su mecanismo de acción no está totalmente aclarado; al parecer reduce selectivamente los niveles de colesterol sin afectar los TG, disminuye las LDL -e incluso en mayor proporción las HDL- reduciendo también la síntesis de las apo-AI y apo-AII (2,37).

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia han sido las gastrointestinales; y, con menor frecuencia: arritmias, alteraciones del ECG (prolongación del espacio QT), cefalea, mareo, insomnio, incrementos pasajeros de transaminasas y de fosfatasa alcalina (2,6,37).

Por el momento, no está definido su papel en el tratamiento de las hipercolesterolemias. Su uso debería restringirse tan sólo al tratamiento de pacientes que no toleran o no responden a otros hipocolesterolemiantes (6). Se recomienda - a razón de 500 mg, 2 veces al día- como alternativa a las resinas en el tratamiento de las hiperlipidemias Tipo IIa, así como en el tratamiento de la hiperlipoproteinemia primaria Tipo IIb que no responde a la dieta ni a la reducción de peso (2,37).

## **VIII.6. Estrógenos: Terapia hormonal sustitutiva**

El riesgo de ECC aumenta en la mujer postmenopáusica, ya sea la menopausia natural, quirúrgica o prematura (6). En estas situaciones hay que considerar la posibilidad de utilizar la terapia hormonal sustitutiva (THS), que ha mostrado su beneficio cardiovascular -en diversos ensayos clínicos- en los que se observó una disminución de la incidencia de ECC en mujeres postmenopáusicas (7). Probablemente, la mayor parte de este efecto se deba a cambios en las lipoproteínas: disminución de los niveles de LDL en un 4-10% y, sobre todo, aumento de los de HDL en un 9-13% (1,25). Por otra parte, los estrógenos pueden causar elevaciones séricas de los TG, en especial en mujeres con hipertrigliceridemia previa (6).

Evidencias recientes han mostrado que la utilización en mujeres postmenopáusicas de estrógenos en combinación con progesterona mejora el perfil lipídico, no sólo mediante la reducción del nivel de cLDL y la elevación de la HDL, sino también disminuyendo las concentraciones plasmáticas de lipoproteína-a (41), un factor de riesgo independiente de ECC que incrementa su nivel plasmático tras la menopausia. La elección de la terapia estrogénica es complicada, toda vez que se su uso puede aumentar el riesgo de carcinoma de mama y útero, si bien este riesgo en la mayoría de los casos es superado por los beneficios que aporta la prevención de ECC. La decisión de utilizar este tipo de terapia se adoptará de forma individualizada, discutiendo con cada paciente los riesgos y beneficios de su uso en función de la historia personal y familiar de ECC y de cáncer de mama (6,25).

Dentro de los efectos adversos descritos de la terapia estrogénica se incluyen: hemorragia vaginal anormal, dolor torácico o de piernas, disnea, cefalea, náuseas, vértigo, alteraciones visuales, tumefacción mamaria y depresión; asimismo, se ha relacionado con la enfermedad biliar (42).

## **IX. PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS CON ESTATINAS EN PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA DE LA ENFERMEDAD CARDIACA CORONARIA**

El tratamiento farmacológico de las hipercolesterolemias ha suscitado intensos debates y grandes controversias en los foros científicos internacionales. Desde hace tiempo se vienen realizando grandes estudios de intervención hipolipemiente. Los primeros estudios -realizados con anterioridad a la aparición de las estatinas- dejaron sin resolver algunos aspectos de la discusión que han sido resueltos, en gran medida, tras la reciente publicación de los estudios de intervención hipolipemiente a gran escala realizados con estatinas que han facilitado la toma de decisiones (4). A continuación se describen tres ensayos clínicos controlados, recientemente concluidos, que se han diseñado específicamente para valorar el efecto de las estatinas sobre la morbi/mortalidad coronaria. Dichos ensayos aportan una información de gran interés para la evaluación de la relación beneficio/riesgo de las estatinas a corto y medio plazo; confirmando el beneficio de su utilización en prevención secundaria.

### **IX.1. Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)**

Este estudio fue diseñado para evaluar el efecto del tratamiento hipocolesterolemiente con simvastatina sobre la mortalidad y morbilidad en pacientes con ECC (**prevención secundaria**). Participaron 4444 pacientes -mayoritariamente hombres- de edades comprendidas entre 35-70

años -con angina de pecho o infarto de miocardio previo, y colesterolemias basales entre 212 y 309 mg/dL- que estaban en tratamiento dietético y fueron randomizados para recibir tratamiento (a doble ciego) con simvastatina o placebo. En este estudio se excluyeron a las mujeres en edad fértil, pacientes con ictus completo, infarto agudo de miocardio reciente (<6 meses), angor inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias en tratamiento, cardiomegalia y angioplastia o cirugía coronaria programadas. El tipo de pacientes seleccionados supuso una limitación del estudio. El subgrupo con angor estable –se excluyó el inestable- era tan sólo el 21% de la muestra y no se detectaron beneficios significativos; por ello, las conclusiones sólo se pueden establecer para postinfartados (4,27).

La dosis inicial de simvastatina fue de 20 mg/día, con ajuste posterior al doble o mitad según las cifras de colesterol. A los 5.4 años, el grupo tratado con simvastatina presentaba un 25% menos de colesterol total, 35% menos de cLDL y 8% más de cHDL. En los resultados finales se valoró fundamentalmente la mortalidad total, encontrándose un riesgo relativo de 0.70 para la simvastatina a expensas sobretudo de un descenso de la mortalidad cardiovascular del 42% (riesgo relativo de 0.58). No hubo diferencias en la mortalidad por otras causas. Entre los efectos adversos descritos durante este ensayo cabe destacar un caso de rabdomiolisis -el más importante efecto adverso de las estatinas- que remitió tras retirar el medicamento (27).

Este estudio, llevado a cabo en población mayoritariamente masculina, mostró que el tratamiento hipolipemiante, en concreto la administración de 20 mg de simvastatina, reduce la mortalidad total (a expensas de las muertes coronarias), disminuye el riesgo de nuevos episodios coronarios y la necesidad de cirugía o angioplastia coronaria, sin ocasionar aumentos de muertes por causas no coronarias, ya sean accidentales o de otro tipo. En definitiva, se trata del primer ensayo clínico controlado en el que se muestra una reducción de la mortalidad global, incluso en mayores de 60 años. En las mujeres se observó una reducción de los eventos coronarios aunque no de la mortalidad (4,27).

## **IX.2. West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)**

Este estudio fue diseñado para evaluar el efecto del tratamiento hipocolesterolemizante con pravastatina en **prevención primaria** de la cardiopatía isquémica. Al igual que en el estudio 4S se realizó en población de alto riesgo, en concreto participaron 6595 pacientes de sexo masculino (de edades comprendidas entre 45-64 años) con hipercolesterolemias moderadas ( $272 \pm 23$  mg/dL) y sin antecedentes de infarto de miocardio; si bien, el 5% y 8% de la muestra la integraban pacientes con angor o con alteraciones del segmento ST respectivamente, lo cual supone una limitación en un estudio de prevención primaria. Tras un tratamiento dietético de 8 semanas de duración los pacientes fueron randomizados para recibir tratamiento a doble ciego con pravastatina (40 mg) o placebo. El criterio de inclusión en el estudio fue que tras el tratamiento dietético el cLDL fuera  $>155$  mg/dL en 2 ocasiones, o  $>174$  mg/dL en una de ellas al menos (4,28).

Lógicamente, al tratarse de un estudio de prevención primaria, el beneficio mostrado por la pravastatina fue inferior al mostrado por simvastatina en el estudio 4S (en prevención secundaria); además, presenta la limitación de haberse realizado únicamente en hombres y en edades de máximo riesgo. Los resultados del estudio WOSCOPS muestran una reducción significativa tanto en el número de episodios coronarios totales y no mortales como de la mortalidad cardiovascular total y de la mortalidad coronaria. El grupo tratado con pravastatina tuvo 20% menos de CT, 26% menos de cLDL y 5% más de cHDL con una reducción en el riesgo total de muerte del 22% sin alcanzar significación estadística (4,28).

### **IX.3. Cholesterol And Recurrent Events (CARE)**

El estudio CARE se trata de un ensayo clínico a doble ciego realizado a lo largo de cinco años, diseñado con el objetivo de evaluar si el tratamiento hipocolesterolemizante con pravastatina originaba reducciones del cLDL que disminuyesen la incidencia de ECC mortal, o infarto agudo de miocardio no mortal, en pacientes postinfartados –**prevención secundaria**- con niveles de CT ligeramente elevados (<240 mg/dL, media de 209 mg/dL) y cLDL de 115 a 174 mg/dL (media de 139 mg/dL). En el estudio participaron 4159 pacientes de ambos sexos (3583 hombres y 576 mujeres) de 21 a 75 años de edad, a los que se les administró 40 mg/día de pravastatina o placebo. A los cinco años de tratamiento la pravastatina disminuyó el CT en un 20%, el cLDL en un 28% y los TG en un 14%, y elevó el cHDL en un 5% (43).

Los resultados de este estudio fueron mucho menos espectaculares que los del 4S. Así, en este estudio partiendo de colesterolemias basales más bajas que en el 4S ( $209 \pm 17$  mg/dL), se observó una reducción en los episodios coronarios totales, mortales o no, pero no en la mortalidad total o por causas no cardiovasculares. Quizás el aspecto más destacable del CARE sea haber establecido un límite terapéutico, al comprobarse que el tratamiento hipolipemizante de pacientes con niveles de  $cLDL < 125$  mg/dL no consigue una reducción del riesgo coronario (4).

## **X. SITUACIONES ESPECIALES Y ENFERMEDADES CONCOMITANTES**

### **X.1. Mujeres**

El hecho de que los estrógenos naturales de la mujer aporten una protección relativa frente a la ECC ha llevado a algunos autores a no aconsejar el tratamiento hipolipemizante en mujeres (25). La enfermedad arterial coronaria es muy infrecuente en la mujer premenopáusica sin otros factores de riesgo. De manera que, las mujeres han sido excluidas de gran parte de los ensayos clínicos por lo costoso que resultaría demostrar el beneficio del tratamiento hipocolesterolemizante. En la literatura no existen evidencias de que tales intervenciones afecten la mortalidad total de mujeres sanas. Sin embargo, el tratamiento de mujeres hiperlipidémicas con enfermedad arterial coronaria si parece disminuir la mortalidad (7).

La mayor parte de las evidencias científicas sobre los beneficios del tratamiento hipolipemizante –especialmente en prevención primaria- provienen de estudios clínicos realizados en pacientes adultos de sexo masculino; por lo que se ha discutido mucho sobre la conveniencia de tratar a jóvenes, ancianos y mujeres. Sin embargo, existen situaciones de especial riesgo en mujeres - como la diabetes y la obesidad- que justifican el tratamiento enérgico de la dislipemia asociada - hipertrigliceridemia y cHDL bajo- en prevención primaria (6,8,25).

El análisis de los resultados de los subgrupos de mujeres provenientes de ensayos clínicos controlados realizados en prevención secundaria indican que el beneficio es similar o superior al de los hombres. Así, en el estudio 4S donde participaron 827 mujeres, la incidencia de muertes entre las mujeres de este estudio fue baja; siendo la probabilidad de muerte por un acontecimiento coronario significativamente más baja en las mujeres tratadas con simvastatina que en los controles. Adicionalmente, según los resultados de algunos estudios angiográficos, el beneficio derivado del tratamiento hipolipemizante en mujeres sería igual, o incluso superior, al observado en los hombres (6,8,25).

Los resultados de un reciente estudio sugieren la existencia de factores asociados a un perfil lipídico no deseable en ciertas mujeres premenopáusicas: obesidad central, hiperinsulinismo y tabaquismo; siendo -en principio- susceptibles de intervención precoz a través de factores que modifiquen la dieta, promuevan el ejercicio físico controlado y el abandono del tabaco, y corrijan la obesidad. La actuación programada sobre estos factores puede ser de gran interés para el control precoz del perfil lipídico en la mujer premenopáusica, previniendo la aparición de enfermedad cardiovascular clínica (44).

En la mujer menopáusica cada vez se utiliza más la THS (estrógenos + progestágenos) que proporciona una importante reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular (1,6,7,14,25,41).

Durante el embarazo los niveles de colesterol y TG aumentan progresivamente con un incremento medio del colesterol de 30-40 mg/dL alrededor de la 36-39 semanas. El tratamiento farmacológico no debe iniciarse ni continuarse durante el embarazo o lactancia; siendo el tratamiento dietético el pilar de la terapia hipolipemiente, teniendo especial precaución en asegurar el mantenimiento de unos requerimientos nutricionales equilibrados adaptados a las necesidades del embarazo (1,25).

## **X.2. Ancianos**

Las enfermedades cardiovasculares en los acianos constituyen un problema creciente de salud pública, debido al progresivo envejecimiento de la población. Los factores de riesgo de ECC no decrecen en personas de mayor edad, siendo de gran interés el tratamiento de todos los factores de riesgo, ya sean lipídicos o no (1,45). Se ha demostrado la asociación existente entre hipercolesterolemia y aparición de nuevos eventos coronarios en hombres hasta 97 años y en mujeres hasta 79 años. En relación a las subfracciones del colesterol no se dispone de mucha información sobre la importancia en la cardiopatía isquémica; si bien, al parecer en presencia de elevación de CT y de cLDL, la elevación de cHDL tiene un efecto protector. La asociación de niveles de TG >150 mg/dL, junto a niveles de cHDL <40 mg/dL, suponen un alto riesgo para el anciano (45).

Uno de los temas más controvertidos del tratamiento hipolipemiente es la conveniencia o no de tratar a los ancianos; ya que, la mayor parte de los resultados de estudios en los que se muestra un efecto beneficioso del tratamiento hipolipemiente provienen de ensayos clínicos en los que no han participado pacientes de estas edades. Por otra parte, el tratamiento farmacológico de ancianos no difiere mucho del tratamiento de adultos. Así, según los resultados del estudio 4S, la respuesta farmacológica del anciano es similar a la observada en adultos; pero, en aquellos, debido a los cambios fisiológicos propios del envejecimiento, la aparición de efectos adversos es más frecuente. En concreto los ancianos son más propensos a presentar estreñimiento (resinas), alteraciones oculares y de la piel (ácido nicotínico), gota (ácido nicotínico), cálculos biliares (fibratos), alteraciones de la conducción (probucol), alteraciones osteoarticulares (fibratos, estatinas). Para minimizar la aparición de efectos adversos se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas incrementándolas paulatinamente (1,7,8,45).

Las estatinas en estos pacientes se han mostrado igual de eficaces que en los pacientes de mediana edad. El análisis de los subgrupos de edades >55 y >65 años de diversos ensayos clínicos han mostrado unas reducciones de riesgos iguales, o incluso superiores, a las observadas en individuos de edad inferior. El análisis de estos subgrupos en los principales ensayos clínicos realizados con estatinas (4S, CARE, WOSCOPS) muestra un riesgo relativo de acontecimientos de ECC mortales y no mortales de 0.70 para los pacientes de mayor edad. En los últimos ensayos

clínicos disponibles no se han incluido pacientes de 70 a 80 años o más, que son los que presentan un aumento del riesgo absoluto de ECC; por lo tanto, el tratamiento hipolipemiante de estos grupos de edad debería realizarse en función del juicio clínico individualizado de cada paciente, hasta que estén disponibles nuevas evidencias, como las del estudio “Lipid Lowering after Heart Attack Trial (ALLHAT)” que establezcan la eficacia del tratamiento con estatinas en los ancianos (9).

### **X.3. Pacientes diabéticos**

La prevalencia de dislipemia en la diabetes mellitus suele ser el doble que el de la población adulta no diabética. La dislipemia diabética se caracteriza por una elevación moderada del colesterol plasmático y de los niveles de TG, una ligera elevación de las LDL, y un descenso del cHDL. La hipertrigliceridemia resulta la alteración más frecuente y suele estar asociada a disminución de cHDL, especialmente en la diabetes mellitus tipo II. La diabetes se asocia a un marcado riesgo de ECC, que en la mayoría de los estudios ha sido relativamente superior en mujeres; siendo la etiología multifactorial (ej.: dislipemia, hipertensión, obesidad, tabaquismo) (14,46-48).

Al realizar cualquier tipo de intervención hipolipemiante en diabéticos es preciso tener en cuenta que estos pacientes presentan una plurisintomatología, que en ellos suelen estar presentes otros factores de riesgo y que tienen un factor de riesgo independiente por el hecho de ser diabéticos. Por todo ello la prevención de ECC en estos pacientes debe ir dirigida a controlar todos los factores de riesgo (14,48). Concretamente, los objetivos del tratamiento hipolipemiante son: 1) reducir la morbimortalidad cardiovascular; 2) establecer correctamente el diagnóstico de hiperlipidemia (primaria, secundaria a alteraciones del control metabólico o a una nefropatía); 3) alcanzar y mantener los niveles de lípidos adecuados para la prevención primaria o secundaria, y; 4) no deteriorar el control glucémico (14).

Los parámetros que hay que tener en cuenta para el diagnóstico y establecer las pautas de actuación son los mismos que en la población no diabética: CT, cLDL, cHDL y TG. Si bien, en los diabéticos -sobre todo en los tipo II- el cálculo del cLDL mediante la fórmula de Friedewald es de escasa fiabilidad, siendo necesario realizar la determinación directa del cLDL antes de iniciar la intervención farmacológica. Asimismo, debido a la elevada frecuencia con que el diabético tipo II presenta niveles bajos de cHDL y su asociación con la CI, éste debe ser un parámetro habitual en el estudio lipídico del paciente (14,48).

En un documento conjunto de la *Sociedad Española de Arteriosclerosis* y la *Sociedad Española de Diabetes* publicado recientemente se establecen como valores recomendables de parámetros lipídicos en los pacientes diabéticos los siguientes: CT<200 mg/dL, cLDL<135 mg/dL, cHDL>40 mg/dL, CT/cHDL<5, y TG<200 mg/dL (14).

En un reciente informe de la *Asociación Americana de Diabetes*, se indica que el tratamiento agresivo de la dislipemia en los diabéticos -probablemente- reduzca el riesgo de ECC. Así como, que el tratamiento farmacológico debe pretender -en primer lugar- reducir los niveles de LDL hasta los niveles recomendados de <100 mg/dL en pacientes con ECC y de <130 mg/dL en pacientes sin ECC. La información disponible a partir de los ensayos clínicos realizados con hipolipemiantes sobre pacientes diabéticos sin ECC es escasa; pero, teniendo en cuenta la elevada mortalidad de los diabéticos al presentar un primer infarto de miocardio, la Asociación Americana de Diabetes considera razonable el tratamiento de estos pacientes, iniciando el tratamiento farmacológico cuando los niveles de LDL son  $\geq 130$  mg/dL. En el caso de los

diabéticos con hipertrigliceridemia, la primera medida sería normalizar el control de la glucemia y, adicionalmente, tratarlos con altas dosis de estatinas (si tienen niveles altos de cLDL) o con un fibrato (48).

Algunos hipolipemiantes pueden estar desaconsejados en diabéticos, como: el ácido nicotínico, por alterar el control metabólico de la enfermedad; el probucol, por disminuir la concentración plasmática de cHDL; y las resinas, por inducir aumento en la concentración de TG –que suelen estar elevados en los diabéticos-, pudiendo utilizarse cuando los pacientes son normotrigliceridémicos. Adicionalmente, el estreñimiento que originan las resinas puede exacerbarse en los diabéticos con neuropatía autónoma (14,46-48).

Las estatinas y los fibratos suelen ser los hipolipemiantes que mejor consiguen controlar la dislipemia en los diabéticos. Los fibratos tienen un potente efecto hipotrigliceridemiante, aumentando la concentración plasmática de cHDL y descendiendo moderadamente el cLDL. Las estatinas suelen ser los hipolipemiantes de elección en los diabéticos, originan un gran descenso del cLDL, un aumento del cHDL y un descenso de los TG, más acusado para la atorvastatina (14,46,47). En pacientes con niveles altos de cLDL y de TG se pueden administrar dosis elevadas de estatinas y evitar una terapia combinada (48). En pacientes con hiperlipidemia mixta grave que no se controlan con un solo fármaco puede emplearse la terapia combinada con un fibrato y una estatina; si bien es preciso vigilar el potencial riesgo de miopatía (14,46-48).

En las mujeres diabéticas que están sometidas a terapia hormonal sustitutiva es preciso realizar controles periódicos de los niveles de TG y de cHDL, ya que el efecto hipertrigliceridemiante propio de este tratamiento puede ser superior que en la mujer no diabética y su efecto de incremento del cHDL inferior (14).

#### **X.4. Pacientes con obesidad**

El tratamiento de las dislipemias en los pacientes obesos se basa en los mismos principios que en los pacientes sin exceso de peso, con la consideración de que parten con un factor de riesgo sobreañadido a la hora de considerar los niveles de riesgo y los objetivos terapéuticos. Debiendo tratarse farmacológicamente la dislipemia en aquellos pacientes obesos que, tras el tratamiento dietético o tras la disminución de peso, no se normaliza su perfil lipídico, y cuando el riesgo cardiovascular así lo aconseja. En ocasiones habrá que establecer criterios de tratamiento específicos (ver tabla 9), más estrictos, o bien se aplicaran las normas generales de la población no obesa. Teniendo en cuenta en ambas situaciones la existencia de otros factores de riesgo (23).

<b>CRITERIOS ESPECÍFICOS* DE INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA DEL OBESO SEGÚN CONCENTRACIÓN DE cLDL (mg/dL)</b>		
	<b>Recomendaciones farmacológicas**</b>	<b>Objetivo terapéutico</b>
<b>Sin otros FR</b>	<b>&gt;180</b>	<b>&lt;155</b>

Con otros FR	>160	<130-135
CI previa	>120	<100

cLDL: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

FR: Factores de riesgo cardiovascular

CI: Cardiopatía isquémica

\*: Se considera para la distribución androide o distribución ginecoide con IMC>30. El índice de masa corporal (IMC) cuantifica el sobrepeso u obesidad y se define como el peso (kg) / talla<sup>2</sup> (metros). Se considera sobrepeso un IMC entre 25-30 kg/m<sup>2</sup> y obesidad cuando éste supera a 30 (3).

\*\* : Siempre que las medidas higiénico-dietéticas hayan fracasado en un plazo de 2 a 6 meses, según grado de riesgo.

**Tabla 9.** (Tomada de 23).

## XI. CONCLUSIONES

- Las evidencias científicas acumuladas en las tres últimas décadas relacionan las elevaciones del colesterol total y del cLDL, y los bajos niveles del cHDL, con el desarrollo (o con la aparición) de episodios de enfermedad cardíaca coronaria. Igualmente existe una estrecha relación entre tasas elevadas de TG vehiculados por quilomicrones y el desarrollo de pancreatitis lipémica.
- La cardiopatía isquémica es una enfermedad multifactorial donde no existen agentes etiológicos sino factores de riesgo que favorecen el desarrollo de arteriosclerosis -alteración subyacente de la enfermedad cardíaca coronaria- y del fenómeno trombótico añadido, que aumentan la probabilidad de sufrir un evento coronario.
- Los factores de riesgo coronario pueden ser modificables -estilos de vida o características bioquímicas/fisiológicas- o no modificables -características personales-. Todos tienen importancia pero presentan mayor interés aquéllos que pueden ser objeto de cualquier tipo de intervención que conduzca a la reducción del riesgo. En general se considera al tabaquismo, la hipertensión y la hipercolesterolemia como los tres factores de riesgo principales de la enfermedad cardíaca coronaria.
- La trascendencia clínica y sociosanitaria de la hipercolesterolemia radica en que constituye un factor de riesgo coronario que puede ser modificado, según han confirmado recientes evidencias; si bien, su valoración aislada no es un indicador suficiente de riesgo cardiovascular, siendo preciso considerarla en el contexto del conjunto de todos los factores de riesgo (tabaquismo, hipertensión arterial, inactividad física, etc.).
- El control de la cardiopatía isquémica mediante estrategias encaminadas a combatir los factores de riesgo cardiovascular, constituye uno de los objetivos fundamentales de la medicina actual. Se denomina **prevención primaria** al conjunto de medidas dirigidas a evitar la aparición de enfermedad coronaria y **prevención secundaria** a aquellas que tratan de descender la frecuencia de recurrencias en pacientes con cardiopatía isquémica.

- La enfermedad cardiaca coronaria representa un importante problema de salud pública en todo el mundo, ya que es una causa importante de morbilidad y de incapacidad prematura; suponiendo una elevada carga personal, social y económica.
- Existen ciertas discrepancias entre los distintos protocolos disponibles en cuanto a los criterios de inicio del tratamiento hipolipemiante (dietético y/o farmacológico). Si bien hay que tener en cuenta que el criterio de decisión para el tratamiento de la hipercolesterolemia debe basarse en los niveles de cLDL y no en los de CT. Asimismo, la evaluación global del riesgo vascular exige la determinación del cHDL.
- Tras detectar una alteración de los niveles lipídicos inicialmente hay que descartar y tratar todas las posibles causas de hiperlipidemia secundaria; excluyendo la posibilidad de una etiología iatrógena. Posteriormente, tras la valoración del conjunto de factores de riesgo la intervención terapéutica inicial debería ser el tratamiento dietético y si éste es insuficiente se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico.
- Se ha demostrado que la dieta y el nivel medio de colesterol de un país están muy relacionados; siendo menor la mortalidad cardiovascular en las áreas mediterráneas.
- Las resinas y estatinas son eficaces reduciendo el cLDL, sin embargo la eficacia de los fibratos es inferior. El incremento del cHDL que originan las resinas y estatinas es inferior al que originan los fibratos y sobre todo al que produce el ácido nicotínico. Las resinas pueden elevar los niveles de TG, por ello no están indicadas en el tratamiento de las hiperlipidemias mixtas, salvo que se administren en combinación con fármacos que disminuyan los niveles de TG. En cambio, las estatinas los reducen moderadamente; mientras que los fibratos y el ácido nicotínico los reducen sustancialmente: siendo los hipolipemiantes más eficaces en el tratamiento de la hiperlipidemia mixta o la hipertrigliceridemia. Si bien las estatinas de última generación (atorvastatina o cerivastatina) puedan indicarse en caso de un deficiente control, en especial si existe enfermedad coronaria presente. Las estatinas y los fibratos suelen ser los hipolipemiantes que mejor consiguen controlar la dislipemia en los diabéticos.
- El tratamiento farmacológico debe reservarse a aquellos pacientes de alto riesgo en los que han fracasado el resto de las medidas y no está indicado para aquellos pacientes que quieren tomar la medicación en vez de el resto de las medidas, entre otras cosas por un coste social inaceptablemente elevado. Cuando a pesar del tratamiento dietético y de la monoterapia medicamentosa no se logra normalizar los parámetros lipídicos, los hipolipemiantes pueden utilizarse combinados, a ser posible utilizando fármacos con mecanismos de acción complementarios.
- La mayor parte de la evidencia científica sobre el beneficio del tratamiento hipolipemiante – especialmente en prevención primaria- proviene de ensayos clínicos realizados en pacientes adultos de sexo masculino; por lo que se ha discutido mucho sobre la conveniencia de tratar a jóvenes, ancianos y mujeres. Por lo tanto, el tratamiento hipolipemiante de estos pacientes debería realizarse en función del juicio clínico individualizado, valorando globalmente el conjunto de los factores de riesgo cardiovascular asociados.

## **XII. BIBLIOGRAFIA**

- 1- Talbert RL. Hyperlipidemia. In: Di Piro JT et al, editors. Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach. 3rd ed. Stamford: Appleton & Lange, 1997. p. 459-89.
- 2- Flórez J et al. Fármacos hipolipoproteínicos. Control de la obesidad. En: Flórez J. Farmacología humana. 3ª ed. Barcelona: Masson, S.A., 1997. p. 945-61.
- 3- Sociedad Española de Arteriosclerosis, Sociedad Española de Medicina Interna y Liga de la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Clin Invest Arteriosclerosis 1994; 6: 62-102.
- 4- Alvarez-Sala Walther LA et al. ¿Debemos tratar las hipercolesterolemias moderadas? Nuevas razones para viejas opiniones. Med Clin (Barc) 1997; 109: 225-8.
- 5- Gervás J et al. Las hiperlipemias y la prevención primaria de la cardiopatía isquémica. Med Clin (Barc) 1997; 109: 549-52.
- 6- Grundy SM. National Cholesterol Education Program: Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Circulation 1994; 89(3): 1329-1445.
- 7- Wise GR et al. Hyperlipidemia. When does treatment make a difference? Postgrad Med 1996; 100: 138-49.
- 8- Pyörälä K et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Eur Heart J 1994; 15: 1300-31.
- 9- Cholesterol and coronary heart disease: screening and treatment. Effect Health Care 1998; 4: 1-16.
- 10- Toussaint B. Agir sur les facteurs de risque d'insuffisance coronaire. Rev Prescr 1997; 17: 840-2.
- 11- Superko HR. Inclusion of lipoprotein subfractions among efficacy parameters. Am J Cardiol 1998; 81(S8A): 52F-55F.
- 12- Zarco P. Epidemiología. Prevención cardiovascular secundaria. Rev Clin Esp 1996; 196: 60-3.
- 13- Sociedad Española de Arteriosclerosis y Sociedad Española de Cardiología. Evidencias clínicoexperimentales y recomendaciones para el tratamiento de la hiperlipidemia en pacientes con cardiopatía isquémica. Clin Invest Arteriosclerosis 1994; 6: 103-11.
- 14- González Santos P et al. Dislipemia diabética: Documento de Consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis y la Sociedad Española de Diabetes. Med Integr 1998; 32: 251-9.

- 15- Wood D 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. *Eur Heart J* 1998; 19(10): 1434-1503.
- 16- Álvarez-Sala LA et al. La dieta mediterránea en España ¿Leyenda o realidad? (I). El estudio de Siete Países. Algunos elementos de la dieta mediterránea: el aceite de oliva y el vino tinto. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 548-56.
- 17- Álvarez-Sala LA et al. La dieta mediterránea en España ¿Leyenda o realidad? (II). Otros elementos de la dieta mediterránea: verdura y fruta, el pescado. Evolución de la dieta y de las enfermedades cardiovasculares en España en las últimas décadas. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 636-46.
- 18- De Backer G et al. Prevención de la enfermedad coronaria en la práctica clínica. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) y Sociedad Europea de Hipertensión (ESH). *Rev Esp Cardiol* 1995; 48: 773-80.
- 19- BOT - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 1998 dic.
- 20- Increasing fish oil intake--any net benefits? *Drug Ther Bull* 1996; 34(8): 60-62.
- 21- Illingworth DR et al. Comparative effects of lovastatin and niacin in primary hypercholesterolemia: a prospective trial. *Arch Intern Med* 1994; 154(14): 1586-1595.
- 22- Martin-Jadraque R et al. Effectiveness of low-dose crystalline nicotinic acid in men with low high-density lipoprotein cholesterol levels. *Arch Intern Med* 1996; 156(10): 1081-8.
- 23- Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) y Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). Dislipemia y obesidad. *Med Integr* 1998; 32: 260-94.
- 24- Gotto AM. Cholesterol management in theory and practice. *Circulation* 1997; 96(12): 4424-30.
- 25- Malloy MJ et al. Aggressive medical therapy for the prevention and treatment of coronary artery disease. *Dis Month* 1998; 44: 1-40.
- 26- McMillan K. Considerations in the formulary selection of hydroxymethylglutaryl-coenzyme a reductase inhibitors. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53: 2206-14.
- 27- Pedersen TR et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-89.
- 28- Shepherd J et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.

- 29- Hsu I et al. Comparative evaluation of the safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitor monotherapy in the treatment of primary hypercholesterolemia. *Ann Pharmacotherapy* 1995; 29: 743-59.
- 30- Atorvastatina (DCI). Ficha Noved Ter 1998; (1).
- 31- Athyros VG et al. Effect of atorvastatin versus simvastatin on lipid profile and plasma fibrinogen in patients with hypercholesterolaemia. A pilot, randomised, double-blind, dose-titrating study. *Clin Drug Invest* 1998; 16: 219-27.
- 32- Grundy SM. Consensus statement: role of therapy with 'statins' in patients with hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1998; 81(4A): 1B-6B.
- 33- Stockley IH. *Drug interactions*. 4th ed. London: The Pharmaceutical Press, 1996.
- 34- Dukes MNG, editor. *Meyler's Side Effects of Drugs*. 13th ed. Amsterdam: Elsevier, 1996.
- 35- Mück W. Rational assessment of the interaction profile of cerivastatin supports its low propensity for drug interactions. *Drugs* 1998; 56(S1): 15-23.
- 36- Plans-Rubió P. Cost-effectiveness analysis of treatments to reduce cholesterol levels, blood pressure and smoking for the prevention of coronary heart disease. Evaluative Study carried out in Spain. *Pharmacoeconomics* 1998; 13(5 Pt 2): 623-43.
- 37- Gelman CR et al, editors. *Drugdex Information System*. Vol. 99. Englewood: Micromedex Inc, 1999.
- 38- The United States Pharmacopeial Convention. *USP DI 1998*. 18th edition. Volume I: Drug Information for the Health Care Professional. Rockville: The Convention, 1998.
- 39- Britton ML et al. ASHP therapeutic position statement on the safe use of niacin in the management of dyslipidemias. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54: 2815-9.
- 40- Fruchart JC et al. Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1998; 81: 912-7.
- 41- Soma MR et al. The lowering of lipoprotein[a] induced by estrogen plus progesterone replacement therapy in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1462-8.
- 42- U.S. Food and Drug Administration. Lowering cholesterol (march 1994). [citado de 26/06/98]. Disponible en URL: <http://208.192.104.177>.
- 43- Sacks FM et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
- 44- Guerrero Igea FJ et al. Factores asociados a un perfil lipídico aterógeno en mujeres premenopáusicas sin enfermedad cardiovascular clínica. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 566-9.
- 45- Barriales Álvarez V et al. Factores de riesgo de cardiopatía isquémica en el anciano. *Med Clin* 1998; 110: 101-4.

- 46- Garg A. Treatment of diabetic dyslipidemia. *Am J Cardiol* 1998; 81(4A): 47B-51B.
- 47- Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:160-78.
- 48- American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(S1): S36-S39.