

3. Recomendar actividad física.
4. Considerar terapia de reemplazo hormonal para las mujeres postmenopáusicas que no tengan historia de cáncer de mama ni coagulopatía y múltiples FRC ó CT/HDL >6. Se debe utilizar estrógenos transdérmicos si los TG > 266mg%., un ensayo aleatorizado que no demuestra diferencias en la tasa de eventos cardiovasculares en pacientes coronarias con terapia de reemplazo hormonal cuando se las comparó con placebo. (Ver comentario pag. 6)

5. Para pacientes con EC evaluar drogas en forma inmediata.

Seguimiento:

Para el NCEP si luego de por lo menos 6 meses de dieta no se alcanza la meta propuesta se puede considerar el tratamiento farmacológico. Se puede abreviar en pacientes con EC o elevación severa de LDL (más de 220 mg %) sin ninguna respuesta a la dieta o prolongar si hubo buena respuesta pero no se alcanzó totalmente la meta propuesta. Proponen el control de CT y de cambios del estilo de vida luego de 4 a 6 semanas y a los 3 meses de iniciada la dieta hasta alcanzar la meta deseada. Luego de alcanzar la meta se puede dosar cada 3 meses el primer año y cada 6 meses luego.

Para TWG:

- Repetir el perfil lipídico en 1 a 6 meses dependiendo del nivel de riesgo y la dieta basal
- Reforzar cambios del estilo de vida
- Evaluar terapia con drogas
- Si no indicado drogas evaluar anualmente
- Repetir el perfil lipídico en pacientes con medicación cada 6 a 12 meses y evaluar los efectos de una nueva droga a las 6 semanas
- Si no hay respuesta con la medicación consultar a un especialista en lípidos. Las drogas se adecuan a los niveles meta. Ver cuadro. (dosis y número de drogas)
- La dieta paso 1 modifica el colesterol entre + 1 y -2,1 % en 4 a 10 años de seguimiento en pacientes de bajo riesgo y entre 0 y -4 % en pacientes de alto riesgo con 6 meses a 6 años de seguimiento. Se observa en general una disminución más marcada inicial y luego un retorno al nivel previo. Por esto es importante un seguimiento estricto y trabajo continuo en la adherencia y motivación del paciente.
- La dieta paso 2 reduce el CT entre 6 y 13,9 % en 1 a 5 años de seguimiento. En un metaanálisis Rembold selecciona 7 estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo (N: 2431) en donde la dieta fue exitosa y demostró una reducción de colesterol de 12%, de incidencia de IAM

y muerte cardiovascular de 21,2% comparado al placebo 27,8%, con una RRA de 6,6% y NNT a 5 años de 15. ⁷

Tratamiento farmacológico:

En prevención secundaria Rembold ha demostrado que hay una RRA de 6,4% y un NNT de 16 en 4,9 años promedio de seguimiento, en prevención primaria el mismo autor muestra un RRA de 1,4 % y un NNT de 71 a 4,9 años de seguimiento. ⁷

El NCEP II recomienda drogas en :

- Pacientes con EC y LDL mayor de 130 mg %.
- Pacientes sin EC y 2 ó más FRC con LDL mayor de 160 mg %.
- Pacientes sin EC y menos de 2 FRC con LDL de 190 mg % o más (si se trata de mujeres premenopáusicas y hombres jóvenes este límite puede extenderse a 220 mg %)

El TWG 98 lo recomienda en: (ver tabla pag. 25)

Los 2 grupos coinciden en confirmar los valores con por lo menos 2 dosajes de LDL (NCEP II) o el promedio de 3 determinaciones de CT o 2 de CT y por lo menos 1 de LDL (TWG). Las drogas se complementan con los cambios del estilo de vida. No los sustituyen.

Metas

Para el NCEP II la meta de LDL es ≤ a 160 mg % en pacientes sin EC y menos de 2 FRC; ≤ a 130 mg % en aquellos sin EC y 2 ó más FRC y ≤ a 100 mg % en pacientes con EC establecida.

Para el TWG 98 la meta de LDL, CT/HDL y TG es: (ver tabla pag. 25)

Elección de la droga hipocolesterolemia. Según TWG 98:

Perfil lipídico	1° elección	2° elección
↑↑ LDL	Estatinas	Resinas
↑↑ LDL y ↑TG	Estatinas	Acido Nicotínico o Fibratos
↑ LDL y ↑↑TG	Fibratos o Acido Nicotínico	Terapia combinada
↑Triglicéridos y ↓HDL	Fibratos o Acido Nicotínico	Terapia combinada

Se puede considerar el grado de alteración lipídica como un alejamiento de la meta fijada según el estado de riesgo del paciente y no como un nivel aislado sin relación con los otros FRC. Por ejemplo, un valor de 250 mg % de LDL en una mujer premenopáusica sin otros FRC es equivalente a un valor de 190 mg % de LDL en un hombre con EC, ya que los 2 deberán disminuirla aproximadamente 90 mg %.

Los Fibratos son : Clofibrato, Gemfibrozil, Fenofibrato o Procetokeno y Bezafibrato.
 Las Resinas de Intercambio Iónico son : Colestiramina y Colestipol.
 Las Estatinas son : Lovastatina, Simvastatina, Pravastatina, Fluvastatina, Cerivastatina y Atorvastatina.
 El cido Nicotínico no se agrupa con otras drogas.
 El tratamiento de reemplazo hormonal en la postmenopáusica con HCT es: Estrógenos conjugados + Progesterona (esta última se puede usar cíclica o continua)

Actualmente en la Argentina no hay preparados comerciales con Colestipol, Provuco ni Acido Nicotínico.

Costo mensual	Droga	Nombres comerciales	Dosis en mg/ día
\$ 16	Estrógenos conj.(Econj)+ MPA	Premarin CD Farlutale	0,625 mg +5 mg 10 días
\$ 20	Fenofibrato o Procetofeno	Fenobrate Lipoplasmin Qualecom Sclerofin Procetoken	200
\$ 36	Bezafibrate	Elpi Lip Bezalip retard	400
\$ 43	Fluvastatina	Lescol	20
\$ 47	Simvastatina	Vasotenal Zocor Redusterol Labistatin Coledis	10
\$ 50	Gemfibrozil A.P	Lopid UD	900
\$ 56	Colestiramina	Questran	12 gr
\$ 60	Gemfibrozil	Lopid Gemfibrozil R.OHIpolidan	1200
\$ 73	Lovastatina	Mevlor Sivlor Hipovastin	20
\$ 95	Pravastatina	Pravacol	20

E.Conj: estrógenos conjugados, MPA: medroxiprogesterona. Revista Kairos, Argentina, julio de 1998. (en pesos argentinos ~ U\$S)

Perfil de efectos adversos

Todos los grupos tienen efectos adversos gastrointestinales, la colestiramina es generalmente mal tolerada y requiere considerable educación para su uso. La miositis es infrecuente y se puede ver con fibratos y estatinas. La hipersensibilidad puede presentarse con cualquiera.

Dosis y forma de administración

Es importante cuando se indican estas drogas recordar la dosis inicial, de mantenimiento y máxima además de en qué momento del día se deben tomar. Para recordar estos detalles de prescripción se ha diseñado este cuadro.

DROGA	DOSIFICACION				
	Inicial	Tiempo hasta el aumento	Mantenimiento	Máxima	Forma de administración
Gemfibrozil	1200	no necesario	1200 mg.	?	600 mg 30' AA y AC
Fenofibrato	200	no necesario	200 mg	?	100 mg DA y DC
Colestiramina	4 gr	Según monitoreo de LDL en 4 a 6 semanas	16 gr.	24 gr.	en 2 a 4 tomas antes o durante las comidas y ADo. (ej. 4 gr AA, 4 gr AM y 4 gr ADo)
Acido Nicotínico	100 250 mg/d	4 a 7 días	1, 5 - 2 gr /d (en 1 a 3 semanas llegar a 3 gr)	6 a 7 grs / día	con las comidas (evitar el estómago vacío) 1 gr 3 veces / día
Lovastatina	10 mg		20 - 40 mg	80 mg	Son más efectivas en dosis divididas
Pravastatina	10 mg		10 - 40 mg	80	
Simvastatina	10 mg	4 a 6 semanas y según LDL	10 - 20 mg	40	Si se dan 1 vez por día es mejor a la tardecita
Fluvastatina	10 mg		10 - 40 mg	40	
Cerivastatina	0,3 mg		0,3 mg		
Atorvastatina	10 mg		80		
EConj.+ MPA	no es necesaria		0,625 mg + 5 mg / 10 días	1,250 + 10 mg	Se indican los estrógenos todos días y la MPA sólo 10 días al mes

Referencias: AD : antes del desayuno; AA : antes del almuerzo; AC : antes de la cena; DA y DC: después del almuerzo y cena respectivamente; ' : minutos. ADo: antes de dormir

Tendencias actuales

1. Existe evidencia grado I* acerca del beneficio de bajar el CT a otros grupos de bajo riesgo como mujeres de edad media y mayores de 62 años, hombres mayores de 57 años y personas sin otros FRC y con CT y LDL promedio de 221 y 150 mg% respectivamente y HDL inferior a lo normal (36 mg% para hombres y 40 mg% para mujeres)⁸. Sin embargo no hay evidencia del beneficio de disminuir LDL colesterol más allá de 125 mg%. La reducción de riesgo absoluto es muy poca y el NNT es muy grande.
2. Sólo 17% de la población recibiría drogas de acuerdo a los criterios establecidos por el NCEP II 93. El TWG, más reciente, estratifica más en base al riesgo. Queda pendiente su evaluación en el tiempo.
3. Las estatinas son drogas con una gran eficacia en reducir el CT, la LDL y aumentar la HDL y tienen seguridad comprobada (evidencia grado I*) a largo plazo.^{8, 9-13} Probablemente el mecanismo por el cual sean beneficiosas no sea sólo por la disminución de lípidos.
4. Cada vez se tiene mayor aceptación que la disfunción del endotelio vascular contribuye a la patogenia de la arteriosclerosis. Hay una relación estrecha entre la HCT y la disfunción endotelial ya que puede empeorar la aterogénesis en parte reduciendo los niveles de óxido nítrico. La valoración de este dato se hace a través de la capacidad del

endotelio de producir vasodilatación, la cual se ve afectada con valores crecientes de CT y LDL. La dieta y las drogas hipolipemiantes producen mejoría de la vasodilatación dependiente del endotelio¹⁴.

Expectativas futuras

Aún queda por determinar con estudios clínicos aleatorizados controlados cuál es la meta de colesterol en población general. En pacientes coronarios está claro (evidencia grado I*) que se debe llegar a una LDL de <ó = 100 mg%.

Comentario

Nos encontramos frente a un cambio en torno al tema que nos ocupa. Antes proponíamos ser cautos en diagnosticar la dislipidemia ya que rotulábamos a las personas de bajo riesgo y el tratamiento podía producir graves consecuencias: el aumento de la mortalidad por causas violentas. Ahora pensamos que:

1. Debemos diagnosticar más los trastornos lipídicos y cumplir con las guías actuales de manejo
2. La evidencia científica está avalando cada vez más la generabilidad del tratamiento hipolipemiante.

Dra. M. Marcela Botargues

Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Bibliografía relevante

1. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. Muldoon, Matthew F. *BMJ* 1990; 301: 309-14.
2. A. Lawrence Gould. Cholesterol Reduction Yields Clinical Benefit. A New Look at Old Data. *Circulation* 1995; 91: 2274- 82
3. Gould AL. Cholesterol Reduction Yields Clinical Benefit. Impact of statin trials. *Circulation* 1998; 97: 946-52
4. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 1993; 269: 3015-23
5. Periodic health examination, 1993 update: 2. Lowering the blood total cholesterol level to prevent coronary heart disease. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Can Med Assoc J* 1993; 148(4)
6. Frohlich J, Fodor G, Mc Pherson R et al. Rationale for and outline of the recommendations of the Working group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias: Interim Reoprt. *Can J Cardiol* 1998; 14, Suppl A, 17A-21A.
7. Rembold CM. Number needed to treat analysis of the prevention of myocardial infarction and death by antidyplipidemic therapy. *J Fam Pract* 1996; 42: 577-86.
8. John R. Downs, MD. Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-1622.
9. James Shepherd, M.D. Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. *NEJM* 1995; 333: 1301-7.
10. Scandinavian Simvastatin Survival Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Lancet* 1994, 344: 1383-89.
11. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) Study Results. *Arch Int Med* 1991; 151: 43-49.
12. Effects of pravastatin in patients with serum total cholesterol levels from 200 to 300 mg/dl plus two additional atherosclerotic risk factors. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1031-7
13. Eficacia a tres años de fluvastatina sola o combinada con colestiramina. *Am J Cardiol* 1995; 76:37A-40A
14. The role of lipid-lowering therapy in multiple risk factor management. *Drugs* 1998;56 Suppl 1:1-7; discussion 33.

Actualización: Nuevos horizontes en el manejo de la dislipidemia

Introducción

La hipercolesterolemia (HCT) es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de enfermedad coronaria (EC), una de las principales causas de muerte en la Argentina. El aumento del colesterol total (CT) y de la lipoproteína de baja densidad (LDL) aumenta la tasa de muerte por EC mientras que la lipoproteína de alta densidad (HDL) tiene un efecto protector sobre la misma. La suma de factores de riesgo coronarios aumenta sinérgica y proporcionalmente la posibilidad de padecer EC. Las intervenciones sobre estos factores tienen diferente impacto sobre la salud de la población.

Contamos con evidencia grado I que demuestra que bajar el colesterol total y la LDL colesterol con dieta, actividad física y drogas:*

- reduce la incidencia de EC y la mortalidad cardiovascular en pacientes que no han tenido un evento cardíaco previo (prevención primaria) RRA:1,4%. NNT:71 en 4,9 años promedio*.

- reduce la incidencia y mortalidad por EC, así como la mortalidad global (por todas las causas) en pacientes que ya han tenido un evento coronario (prevención secundaria). RRA: 6,4%. NNT: 16 en 4,9 años promedio.

Contamos con resultados de meta-análisis que demuestran:

- un aumento de la mortalidad global a expensas de muertes violentas en estudios aleatorizados controlados con drogas hipolipemiantes vs placebo (de la era pre-estatinas)¹⁻². Cuando se analizan los fibratos como grupo y especialmente el clofibrate se observa que pudieron tener un rol más importante en el aumento de la mortalidad global². Aumento del riesgo absoluto para muerte no cardiovascular de 0,5% con NND a 5 años de 200.³

Antecedentes de conductas

Se han publicado diferentes guías de práctica para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias de las cuales destacamos el National Cholesterol Education Program II (NCEPII 1993)⁴ y el Toronto Working Group (TWG actualizado en 1998)⁵⁻⁶. El TWG se menciona con mayor énfasis en esta revisión por su reciente aparición.

Diagnóstico

El NCEP II 93 propone:

- Medir CT y HDL en sangre (ayuno no necesario) a todos los adultos mayores de 20 años, sin distinción de sexo ni de FRC presentes.

- Repetir el test (CT + HDL) luego de 5 años si el primer valor fue normal utilizando un punto de corte de 200 mg % de CT.

- Para aquellos con CT entre 200 y 239, HDL mayor que 35 mg % y menos de 2 FRC recomienda redosaje en 1 ó 2 años con recomendaciones sobre dieta, actividad física y modificación de FRC.

- Efectuar análisis lipoproteico (CT, TG y HDL con 14 hs de ayuno) a todos los pacientes con:

HDL menor de 35 mg % independientemente del valor del CT.

CT igual o mayor que 240 mg % independiente del nivel de HDL.

Recomendaciones del TWG 98

FRC	Nivel de riesgo	Riesgo EC a 10 años	Iniciar DROGAS si: LDL(mg%) ó CT/HDL	Metas (mg%) de LDL, CT/ HDL y TG
≥ 4 ó EC	Muy alto	≥ 40%	≥ 135 ó > 5	< 97 y < 4 y < 177
≤ 3	Alto	20 a 39%	≥ 174 ó > 6	< 135 y < 5 y < 177
≤ 2	Moderado	10 a 19%	≥ 193 ó > 7	< 155 y < 6 y < 177
≤ 1	Bajo	< 10%	≥ 232 ó > 8	< 193 y < 7 y < 266

FRC: factores de riesgo coronario; EC: enfermedad coronaria; LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad; TG: triglicéridos; CT: colesterol total; CT/HDL: cociente entre el CT y HDL. Los FRC son: edad, historia familiar de EC precoz, HTA y tabaquismo

Tratamiento no farmacológico:

El TWG 98 recomienda iniciar modificaciones del estilo de vida si los niveles de LDL, CT/HDL o TG exceden las metas deseadas según los niveles de riesgo:

1. Modificar todos los FRC modificables.

2. Comenzar dieta:

- Asegurar adecuada ingesta de fibras solubles, vitaminas, minerales y antioxidantes a través del consumo de amplia variedad de vegetales, frutas, granos enteros, legumbres, nueces y semillas.

CT entre 200 y 239 mg % y 2 ó más FRC.

Recordar que del análisis lipoproteico se puede calcular LDL: $CT - (TG/5 + HDL)$, siempre que los TG sean menor a 400 mg%. Se efectúa con 12 a 14 hs de ayuno.

El TWG 98 recomienda Dosar CT, TG y HDL col:

- Hombres entre 40 a 70 años y mujeres entre 50 a 70 años cada 5 años.

- A todos los pacientes con EC, enfermedad arterial carotídea o vascular periférica en forma anual.

- A pacientes con xantomas o una historia familiar de EC precoz con dislipidemia genética una vez durante la juventud, repetir a los 30 años, si no hay dislipidemia repetir cada 5 años desde los 40 en hombres y 50 en mujeres.

- A diabéticos adultos cada 1 a 3 años según indicación clínica.

- Aplicar el juicio clínico para recomendar el test a personas de alto riesgo, de diferente edad o sexo, que se aproximan a estas edades. Aclarar que es incorrecto trasladar el nivel de riesgo por número de FRC fuera de estos rangos de edad.

Los 2 grupos resaltan la importancia de valorar el riesgo cardiovascular a través de la búsqueda sistemática de los factores de riesgo coronario (FRC) y coinciden en señalar los FRC no lipídicos como:

- Edad: hombres >45 años, mujeres >55 o postmenopáusicas sin tratamiento de reemplazo hormonal.

- Historia familiar de EC precoz en un familiar de 1° grado (hombres ≤ 55, mujeres ≤ 65 años)

- Fumar 1 o más cigarrillos por día en la actualidad.

- Hipertensión: al menos 140/90 en 2 oportunidades o tomar medicación antihipertensiva. No incluye pacientes con terapia no farmacológica y presión normalizada.

Diabetes mellitus con los siguientes criterios en 2 oportunidades:

1. glucemia al azar ≥ 200 mg% + síntomas clínicos

2. glucemia en ayunas en plasma venoso ≥ de 126 mg%

3. test de tolerancia con 2 hs post 75 gr de glucosa ≥ 200 mg%

- Hipertrofia ventricular izquierda: lo considera sólo el TWG.

Mientras la obesidad y el estilo de vida sedentaria son FRC su inclusión puede sobreestimar el riesgo, por lo que ningún grupo los incluye. Quedan a criterio clínico.

Los dos grupos proponen complementar los programas de detección y tratamiento con esfuerzos para transformar los hábitos de comidas y estilo de vida de toda la población en un intento de apuntar a aquellos de más bajo riesgo. Estas conductas pueden ser alentadas a través de los medios de comunicación o las instituciones educativas. Muchos eventos coronarios ocurren en personas que no tienen otros FRC y sólo tienen moderados aumentos del colesterol y podrían no ser detectados ni tratados bajo ningún grupo de recomendaciones.

El TWG 98 propone calcular el riesgo a 10 años de tener EC según el número de FRC. Los criterios de iniciar tratamiento con fármacos y las metas deseadas dependen de este riesgo como se ve en la tabla:

- Asegurar un balance de ácidos grasos omega 6 y omega 3 a través de la ingesta de pescado graso de aguas frías 2 a 3 veces por semana o la adición de semillas de lino o vegetales de hojas verdes, semillas de soja y nueces.

- Usar lácteos descremados solos o en comidas, carnes y pollo magros y poca cantidad.

- Limitar la ingesta de grasas saturadas, aceites vegetales parcialmente hidrogenados, comidas fritas y otras ricas en grasas y carbohidratos refinados.