

Riesgo Residual Cardiovascular en Lípidos

Documento de Consenso del Grupo de Trabajo de la SAL

SOCIEDAD ARGENTINA



www.lipidos.org.ar

Grupo de Trabajo de la Sociedad Argentina de Lípidos

Dr. Alberto Cafferata

Médico Cardiólogo
Investigador Clínico
Clínica de Lípidos del Instituto FLENI
Buenos Aires

Dr. Pablo Corral

Especialista Jerarquizado Clínica Médica.
Encargado del Área Dislipemias y
Aterosclerosis del Instituto Clínica Médica
Mar del Plata

Dr. Carlos Cúneo

Cardiólogo
Jefe del Área de Prevención
Cardiovascular
Hospital San Bernardo
Salta

Dr. Gerardo Elikir

Médico Docente e Investigador
Fundación Favalaro
Ex Presidente de la Sociedad Argentina de
Lípidos (SAL)
Buenos Aires

Dr. Eduardo Esteban

Médico Cardiólogo
Especialista en Prevención Cardiovascular
Presidente de la SAL
Buenos Aires

Dr. Fernando Filippini

Prof. Adjunto de Clínica Médica y
Terapéutica. UNR
Prof. Titular de Fisiopatología. UAI Rosario
Director del Área Educación Médica
Permanente de la Sociedad Argentina de
Hipertensión Arterial (SAHA)
Vocal de la SAL
Rosario

Dr. Alberto Lorenzatti

Jefe del Área de Prevención
Cardiovascular
Hospital Córdoba
Codirector del Instituto DIAMIN Córdoba
Ex Presidente de la SAL
Córdoba

Dr. Alfredo Lozada

Director de la Clínica de Lípidos
FLENI
Docente Farmacología
Ex Presidente de la SAL
Buenos Aires

Dr. Juan Carlos Rivas

Ex Presidente Soc Argentina de Lípidos.
Director de la Sección Lípidos del Instituto
Cardiovascular de Rosario (ICR)
Rosario

Dra. Laura Schreier

Profesora Titular
Departamento de Bioquímica Clínica
Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Universidad de Buenos Aires
Buenos Aires

Dr. Bernardo Spitz

Jefe de Servicio de Cardiología
Hospital El Carmen OSEP
SAL
Mendoza

COORDINADOR:

Dr. Daniel Aimone

Jefe Servicio Clínica Médica
Hospital de Berazategui
Cátedra E Med Int UNLP
Ex Presidente SAL
Buenos Aires

R3D Reducción del Riesgo Residual en Dislipidemias

Riesgo Residual: Definición y fundamentos

Definición

El uso de estatinas produce una reducción significativa del riesgo de eventos cardiovasculares, pero aún alcanzando las metas actuales de <70 mg/dl de colesterol de las LDL (C-LDL) un porcentaje importante de pacientes permanece en riesgo de nuevos eventos. Ver **Tabla 1**.

ESTUDIO	Reducción de riesgo	Riesgo residual
4S (simvastatina)	30%	70%
WOSCOP (pravastatina)	31%	69%
HPS (simvastatina)	27%	73%
CTT (meta-análisis)	24%	76%
JUPITER (rosuvastatina)	56%	44%

Fundamentos

Las estatinas son los fármacos más seguros y efectivos en prevención cardiovascular, constituyendo la base del tratamiento para reducir C-LDL y el riesgo cardiovascular; sin embargo, a pesar de un óptimo manejo de C-LDL con estatinas, en muchos pacientes, el riesgo residual persiste, en parte, porque dichos fármacos son más efectivos para reducir C-LDL que Apoproteína B (ApoB), siendo la ApoB la expresión del número total de partículas aterogénicas, incluidas LDL, IDL, VLDL, lipoproteínas remanentes (VLDLr) y Lp(a).

Colesterol no-HDL (N-HDL): Dado que el Colesterol de las HDL es no aterogénico, todo el colesterol restante es en mayor o menor medida aterogénico. Sustrayendo el valor de C-HDL al colesterol total, el resultado (N-HDL) expresa colesterol aterogénico. Considerando que N-HDL es prácticamente equivalente a ApoB, y que ambos son parámetros importantes para la determinación y la estratificación del riesgo, N-HDL presenta algunas ventajas prácticas destacables:

1. En un paciente que logró las metas de C-LDL < 70 mg/dl, un N-HDL elevado muestra persistencia de alto riesgo de un nuevo evento.
2. Determinación rápida, sin costo y sencilla: una simple resta permite obtener el valor (colesterol total - C-HDL = N-HDL). Se puede prescindir del ayuno para obtenerlo.

3. Es un buen parámetro para documentar el éxito de la intervención.
4. Conceptualmente está ligado a la idea de que “el colesterol es aterogénico”, que tanto los médicos como la población general comprenden y tienen asumido.
5. En pacientes con riesgo cardiometabólico (obesidad abdominal, síndrome metabólico, prediabetes, diabetes *mellitus* tipo 2), el colesterol N-HDL correlaciona mejor con ApoB que el propio C-LDL.
6. C-LDL no representa el valor de las lipoproteínas LDL pequeñas y densas (LDLpd) mientras que N-HDL correlaciona mejor con la predominancia de dichas partículas.
7. Aunque ambos, N-HDL y ApoB, predicen mejor el riesgo que C-LDL, N-HDL es un objetivo terapéutico primario más realista por su facilidad de uso e implementación.
8. Muy útil con triglicéridos superiores a 200 mg/dl.

Cuadro 1. Fórmula para calcular colesterol No-HDL

$$\text{Colesterol total} - \text{C-HDL} = \text{No HDL}$$

Niveles objetivos de tratamiento para pacientes con riesgo residual: Los niveles a alcanzar y mantener con el tratamiento se muestran en **Tabla 2.**

Tabla 2. Parámetro lipídico evaluado

	C-LDL	N-HDL	Apo-B
Nivel óptimo (mg/dl)	<70	<90	<80

Entre los potenciales determinantes del riesgo residual, deberíamos considerar: insuficiente descenso de C-LDL, bajos niveles de C-HDL, otros factores lipídicos como TG o Lp(a), un tiempo de intervención limitado de los estudios clínicos, control deficiente de los otros factores de riesgo.

Insuficiente descenso de C-LDL

Algunos estudios que compararon la terapia hipolipemiente habitual con la terapia más intensiva, mostraron que descender más los niveles de C-LDL mejora los resultados. En pacientes de alto riesgo, el valor objetivo de tratamiento actual de <70 mg/dl podría en el futuro ser actualizado a 50 mg/dl o menos aún.

Bajos niveles y/o disfuncionalidad de C-HDL

Los bajos niveles de C-HDL son un factor de riesgo independiente. Los estudios que intervinieron elevando dichos niveles con fármacos no han dado resultados concluyentes, sin embargo, es probable que algunos subgrupos en los que predominan TG elevados con C-HDL bajo puedan beneficiarse con estos agentes. Estos resultados no concluyentes nos han enseñado que la relación entre HDL y riesgo cardiovascular es mucho más compleja de lo que originalmente pensábamos. La capacidad de HDL de promover eflujo de colesterol (la habilidad de

aceptar colesterol de los macrófagos/células espumosas) constituiría el verdadero papel del HDL en ateroprotección, independientemente de sus niveles plasmáticos.

La funcionalidad del HDL es lo más relevante en ateroprotección; asimismo, dichas partículas presentan elevada heterogeneidad en diferentes condiciones que cursan con insulinoresistencia o estrés oxidativo (como diabetes, inflamación, etc.). Ver en **Cuadro 2** algunas causas comunes de disfuncionalidad de HDL en diabetes. La relación entre estructura y función de dichas partículas requiere aún mayor elucidación. Los métodos para medir funcionalidad de HDL son complejos y todavía no aplicables a la práctica clínica. Finalmente, desde una perspectiva clínica, normalizar la función antiaterogénica de HDL, y no solo elevar sus niveles, podría representar una promisoriosa estrategia terapéutica.

Cuadro 2. HDL disfuncional en diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2)

- 1- HDL rico en triglicéridos
- 2- Apo-A1 glicosilada
- 3- Niveles de LCAT disminuidos
- 4- Niveles de paraoxonasa 1 disminuidos
- 5- Niveles de proteína amiloide sérica A (SAA) aumentados

Otros factores lipídicos-lipoproteicos

Numerosos estudios han demostrado una asociación entre TG elevados y riesgo cardiovascular. Un reciente metaanálisis de 262.525 participantes en 29 estudios clínicos prospectivos mostraron que el nivel de TG fue un predictor fuerte de riesgo cardiovascular. Sin embargo, el ajuste por otros factores de riesgo, como C-HDL, atenuó la fortaleza de dicha asociación. En consecuencia, muchos autores consideran a los TG un marcador de riesgo más que un factor de riesgo modificable. Marcador especialmente destacado cuando se asocia a C-HDL bajo como en el Síndrome Metabólico (SM) y en la Diabetes *Mellitus* (DM).

Lipoproteína (a)

La Lp(a) es aterotrombótica: su medición podría modular la valoración del riesgo aterogénico global especialmente en pacientes con diabetes y alto riesgo. Es un LDL modificado, unido a una Apo proteína A pequeña, cuyo nivel está determinado genéticamente siendo, reconocidamente, aterotrombótica.

Tiempo de intervención limitado

Los estudios que mostraron reducción de riesgo fueron diseñados con seguimientos de 4 a 5 años. La aterosclerosis es una enfermedad crónica con décadas de evolución. Se desconoce cuál es la reducción de riesgo en plazos más prolongados; la separación de las curvas de intervención *versus* comparador/placebo parece mostrar que las diferencias continúan en el tiempo y que, por lo tanto, seguimientos más prolongados podrían mostrar reducciones de riesgo más importantes.

Control deficiente de otros factores de riesgo:

- **Estilo de vida:** Numerosos estudios demostraron que, con cambios en el estilo de vida, se logran reducir los eventos de Enfermedad Cardiovascular (ECV). En pacientes que alcanzaron su meta de C-LDL en prevención secundaria, la optimización de estos cambios puede contribuir a la reducción del riesgo residual.
- **Dieta:** La dieta mediterránea, caracterizada por una mayor ingesta de vegetales, frutas, pescado, cereales, legumbres, grasas no saturadas, moderada cantidad de alcohol, aceite de oliva, ha demostrado reducir los eventos y la mortalidad cardiovascular.
- **Sedentarismo:** La actividad física regular, 30 min. por día durante por lo menos 5 días en la semana mejora la sensibilidad a la insulina y la glucemia, aumentando además los niveles de C-HDL y disminuyendo los TG.
- **Sobrepeso:** En pacientes con sobrepeso-obesidad, la adopción de una dieta adecuada con restricción calórica puede hacer que el paciente logre su peso ideal o la disminución ponderal de al menos 10%, con lo cual mejora sus niveles de lipoproteínas aterogénicas, en forma significativa.
- **Cesación del hábito tabáquico:** Provee beneficios importantes en la reducción del riesgo. El tabaco produce alteraciones de la función endotelial en forma crónica, además de sus efectos proinflamatorios, protrombóticos y prooxidativos, que facilitan el proceso aterosclerótico y desestabilizan las placas de ateroma. Por otra parte, eleva los niveles de colesterol total, VLDL y triglicéridos con disminución del C-HDL. También aumenta la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, dificultando el control glucémico en los pacientes con diabetes.

Riesgo residual en Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2):

Los estudios de intervenciones múltiples, como STENO-2, mostraron que, a la par de reducir eventos macrocardiovasculares (coronarios, cerebrovasculares, arteriopatía periférica), en el paciente con diabetes, debería ser un objetivo de tratamiento reducir los eventos microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía diabética). Este estudio de intervención múltiple (antidiabéticos orales, antihipertensivos, hipolipemiantes, dieta saludable y cambios en el estilo de vida) mostró que a pesar de este manejo integral, el riesgo residual de nefropatía era del 25%, y de retinopatía y neuropatía autonómica del 50% aproximadamente, mientras que no se reducía el riesgo de neuropatía periférica. En el paciente con diabetes entonces, la evaluación del riesgo residual para complicaciones microvasculares debe ser realizado para considerarlo un objetivo de tratamiento.

Riesgo residual en el paciente cardiometabólico

Los pacientes con DM2 y/o SM son considerados de elevado riesgo cardiovascular. El primer objetivo de tratamiento es el descenso de LDL; sin embargo, la evidencia demuestra un elevado riesgo residual de enfermedad micro y macro vascular entre los sujetos tratados con estatinas.

Tanto en pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular como en aquellos con enfermedad coronaria tratados con estatinas, cada componente adicional del síndrome metabólico incrementa el riesgo, lo cual implica que cualquier otro factor de riesgo, más allá del C-LDL, merece su atención.

Por lo tanto, intervenciones terapéuticas dirigidas a la corrección de los factores modificables constituyen un potencial para reducir el riesgo cardiovascular elevado que persiste aún después de un tratamiento óptimo de C-LDL.

La dislipemia es una de las alteraciones vinculadas a los estados de insulino-resistencia (IR), asociada directamente con un aumento en el riesgo de la micro y macroangiopatía. A través de la medida de los parámetros usuales para evaluar el perfil lipídico, es bien conocido que, en la IR, la dislipemia se manifiesta con aumento de triglicéridos (TG) y disminución de HDL. Sin embargo, ocurren concomitantemente otras alteraciones lipoproteicas que conforman un perfil aterogénico, aún cuando el nivel de C-LDL se encuentre en los valores deseables.

Características del cuadro lipídico-lipoproteico

El cuadro asociado a los estados de IR presenta alteraciones de las lipoproteínas, no sólo en su nivel en circulación sino también en su estructura, composición y función. La importancia de este hecho reside en que las modificaciones en las lipoproteínas aumentan su capacidad aterogénica, ya que no siguen su camino catabólico normal y, en cambio, pueden producir disfunción endotelial y ser rápidamente captadas por los macrófagos de la pared arterial.

El perfil dislipémico aterogénico característico del síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 comprende las siguientes alteraciones:

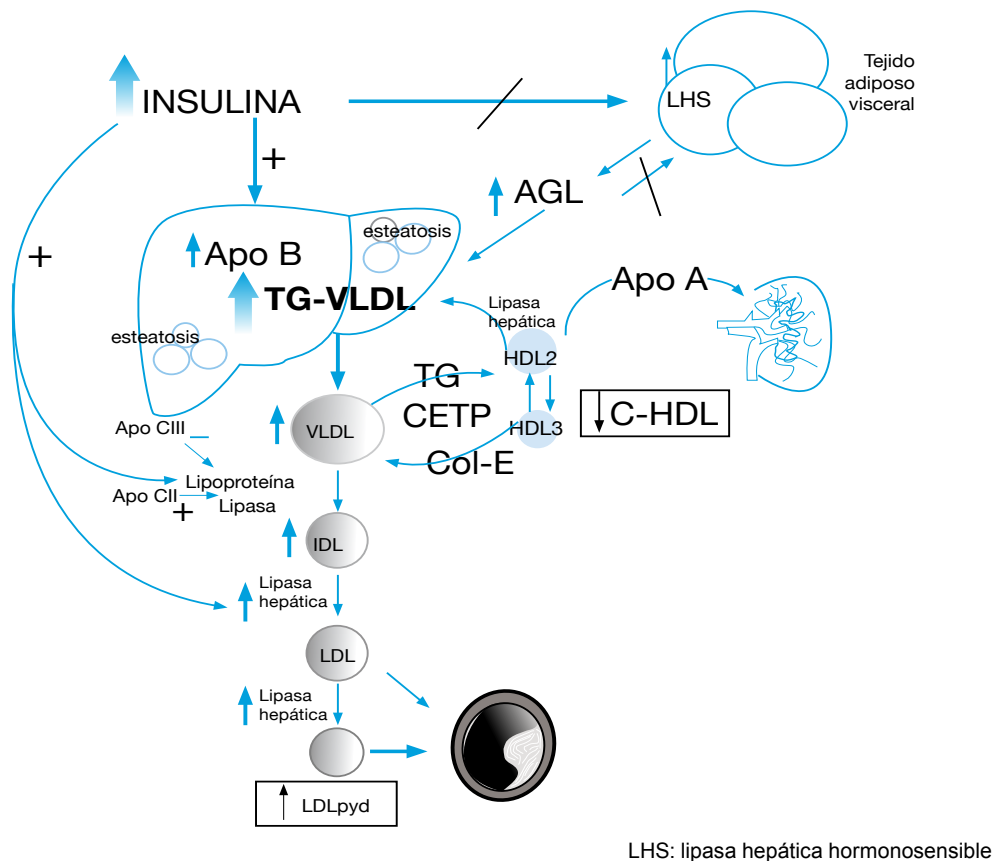
- Aumento de TG, en ayunas y postprandiales
- Aumento de lipoproteínas ricas en triglicéridos: VLDL, sus remanentes, remanentes de quilomicrones e IDL (lipoproteínas intermedias)
- Aumento de apoproteína (apo) B y del N-HDL
- Disminución del nivel de C-HDL y funcionalidad
- Nivel de C-LDL normal, pero con predominio de subfracciones de LDL pequeñas y densas
- Aumento de ácidos grasos libres circulantes

Se deduce que la hipertrigliceridemia es un marcador de un amplio espectro de lipoproteínas aterogénicas que no se miden de manera rutinaria.

Estudios observacionales demostraron que la medida de TG sin ayuno, que implica la presencia de lipoproteínas remanentes con apo B ricas en TG, constituye un predictor de riesgo cardiovascular. Sin embargo, el metaanálisis publicado en 2009, por el *Emerging Risk Factor Collaboration*, no demostró asociación causal entre TG y riesgo CV después de los ajustes por factores confundidores.

Actualmente se reafirma que, si bien los TG no serían directamente aterogénicos, representarían un importante biomarcador de enfermedad cardiovascular por su asociación con las partículas remanentes aterogénicas. A diferencia de los TG, HDL demuestra vasta evidencia de su relación inversa con el riesgo CV. El UKPDS evidenció que, por cada incremento de 4 mg/dl de C-HDL, disminuye 15% el número de eventos cardiovasculares. Similares resultados se han obtenido del análisis de los estudios CARE y LIPID en pacientes con diabetes.

Figura 1: Mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones lipoproteicas



Metabolismo de las lipoproteínas en la insulino-resistencia

La hiperinsulinemia estimula la síntesis de triglicéridos (TG) a nivel hepático, a la vez que permite la lipólisis de ácidos grasos libres (AGL) desde el tejido adiposo. Hay sobreproducción de VLDL cuyos TG son degradados por la enzima lipoproteína lipasa, activada por la insulina y la apoproteína (Apo) CII e inhibida por la Apo CIII. Las lipoproteínas ricas en TG compiten para su hidrólisis y se acumulan. La insulina también activa la lipasa hepática, favoreciendo la formación de LDL pequeña y densa (LDLpyd). La producción de HDL a lo largo del catabolismo de las lipoproteínas ricas en TG está disminuida; a su vez, la proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP) actúa intercambiando colesterol esterificado (Col-E) de las HDL por TG de las VLDL, resultando en HDL ricas en TG y menos efectivas. Estas HDL de mayor tamaño son catabolizadas por la lipasa hepática, disociando a las apo A-I que se degradan por riñón. La remodelación que realiza CETP también puede ocurrir entre VLDL y LDL, conduciendo a lipoproteínas alteradas.

Describiendo este mecanismo con más detalle

Como punto de partida para comprender la fisiopatología del perfil lipoproteico descrito, se debe tener presente el aumento en el plasma de dos actores: los ácidos grasos libres (AGL) y la insulina, asociados al estado de IR.

El tejido adiposo de localización central, expandido y disfuncional, no capta eficientemente a los AGL, lo cual, sumado al detrimento en la función supresora de la insulina sobre la lipólisis de los TG intracelulares del tejido adiposo, determinan el incremento de AGL circulantes, tanto en ayunas como postprandial. Este incremento tiene consecuencias sobre el hígado, ya que ellos son precursores para la síntesis endógena de TG, aumentando su producción y estimulando la síntesis de la apo B, a la vez que conduce a la esteatosis hepática.

Además, como el hígado mantiene una sensibilidad normal a determinadas acciones de la insulina, la hiperinsulinemia también promueve la síntesis de TG y estimula la expresión del gen de apo B. En consecuencia, hay una sobre-producción de VLDL que se secreta al plasma (**Figura 1**).

Estas partículas son de mayor tamaño que en condiciones normales, y con mayor contenido en TG. Aún modestas disminuciones en el nivel de insulina logran disminuir la concentración de AGL, su flujo hepático, la síntesis de TG y la formación y secreción de VLDL.

Los TG de VLDL son hidrolizados en el plasma por la lipoproteína lipasa, enzima localizada en el endotelio de los vasos del tejido adiposo y muscular. Es la misma enzima que hidroliza los TG de los quilomicrones; de hecho, en la situación postprandial, la VLDL compete con los quilomicrones por la enzima, sumándose al conjunto de lipoproteínas remanentes ricas en TG que se acumulan en ese estadio.

La hiperlipemia postprandial, se encuentra en relación directa con el nivel de TG en ayunas y con el grado de IR.

Agrava el cuadro el incremento en la síntesis de apo CIII que ocurre en la IR, el cual demora el catabolismo de las lipoproteínas ricas en TG inhibiendo a la lipoproteína lipasa y la captación de estas lipoproteínas por los receptores hepáticos. Este mecanismo explica el aumento en los TG postprandiales y la acumulación de remanentes e IDL como una característica de la dislipemia aterogénica.

Uno de los motivos por los cuales la aterogenicidad de los TG es controvertida se debe al gran tamaño de las VLDL, 30 a 80 nm, que difícilmente podrían atravesar el endotelio vascular.

Sin embargo, como cada grupo de lipoproteínas constituye una familia heterogénea de partículas que varían fundamentalmente en tamaño, densidad y composición, diferentes subtipos de VLDL tendrían variable potencialidad aterogénica. Las VLDL sobrecargadas en TG y de mayor tamaño son degradadas rápidamente en el endotelio por la lipoproteína lipasa, convirtiéndose en partículas de menor tamaño que pueden atravesar fácilmente la pared arterial y depositarse en los macrófagos del subendotelio, sin modificación previa. Este proceso se facilita, a su vez, por la disfunción endotelial y el daño producidos por los productos de la lipólisis.

Por otro lado, las VLDL acumuladas intercambian en circulación lípidos con LDL o HDL, tomando ésteres de colesterol y cediendo TG, mediante una activa participación de la proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP), lo que conduce a la formación de VLDL más pequeñas y enriquecidas en ésteres de colesterol: esto facilita su pasaje a través del endotelio y por lo tanto su aterogenicidad.

Como consecuencia del remodelamiento de lipoproteínas que produce la CETP, LDL se enriquece en TG, constituyendo un sustrato de gran afinidad para la lipasa hepática. En los estados de hiperinsulinemia, la enzima hidroliza activamente las partículas de LDL ricas en TG y favorece la formación de subfracciones de LDL pequeñas y densas (**Figura 1**).

La proporción de LDL pequeñas y densas se asocia en forma directa a la concentración de TG: ya a partir de niveles superiores a 130 mg/dl se observa un predominio de estas partículas.

Las LDL pequeñas y densas son más aterogénicas que las LDL típicas porque atraviesan con mayor facilidad el endotelio, tienen mayor afinidad por los proteoglicanos para ser retenidas en la pared arterial, poseen una conformación anómala de la apo B, con menor reconocimiento por los receptores de LDL y mayor afinidad por los receptores de macrófagos; y, por último, presentan mayor susceptibilidad a la oxidación por su menor contenido en antioxidantes liposolubles.

Varios estudios prospectivos han demostrado que el incremento en las partículas de LDL pequeñas y densas es un factor de riesgo y de predicción para el desarrollo de la diabetes tipo 2, y se asocia a aumento en el riesgo de infarto de miocardio y a severidad de enfermedad cardiovascular.

Dado que el metabolismo de HDL y VLDL están inversamente relacionados, es de esperar una disminución en HDL. Además, la CETP actúa mediando los

intercambios de TG de VLDL por colesterol esterificado en HDL, conduciendo a la formación de partículas de HDL ricas en TG.

Por otra parte, la enzima lipasa hepática se encuentra activada por los niveles elevados de insulina, lo cual favorece la hidrólisis de los TG de HDL, promoviendo la conversión de HDL más grandes y ricas en lípidos (HDL2) hacia fracciones de HDL más pequeñas, con menor capacidad protectora.

La acción catabólica de la lipasa hepática sobre HDL produce la disociación de la apo A-I y su degradación por riñón, acelerando su catabolismo. Otra enzima de reciente descripción que se encuentra más activada en los estados de IR es la lipasa endotelial, con acción fosfolipásica sobre la HDL, determinando una relación inversa entre actividad de la enzima y la concentración de HDL.

Finalmente, cabe destacar que la dislipemia descrita, asociada a los estados de IR, potencia su capacidad aterogénica por la presencia de la adiposidad visceral, expandida y metabólicamente activa, fuente de adipocitoquinas pro-inflamatorias.

Diagnóstico de la dislipemia aterogénica

En adultos, se debe evaluar el perfil lipídico básico al menos una vez al año o con mayor frecuencia si es necesario alcanzar los objetivos establecidos. Para la determinación del C-LDL, a diferencia de otras situaciones, la fórmula de Friedewald no debería ser aplicada para los pacientes diabéticos, ya que muy difícilmente la composición de VLDL responda al cociente triglicéridos/5. Se recomienda el empleo de un método analítico, que a su vez permite calcular el C-VLDL, de mayor utilidad cuando la calidad de las lipoproteínas se aleja de una composición típica. El C-VLDL es considerado segundo objetivo de tratamiento, con un valor deseable <30 mg/dl.

Como se mencionó previamente, el cálculo del colesterol-no-HDL representa el colesterol de todas las lipoproteínas que contienen apo B, consideradas aterogénicas.

Por lo tanto, su aumento después de llegar a la meta de tratamiento del C-LDL revela el incremento en circulación de lipoproteínas ricas en TG. Su fácil determinación y las evidencias significativas de su valor predictivo sustentan su utilidad.

El valor deseable para pacientes con diabetes es de hasta 130 mg/dl o hasta 100 mg/dl en el caso de muy alto riesgo. El Col-no-HDL tiene una excelente correlación con la medida de apo B, aunque a esta apoproteína se la reconoce como el mejor predictor de riesgo CV.

Dado que cada partícula con apo B posee una sola molécula de esta proteína, su determinación es también un indicador del número de partículas con apo B circulantes, que puede no concordar con el contenido de colesterol. Se consideran valores deseables los inferiores a 90 mg/dl para pacientes de alto riesgo y

80 mg/dl para quienes tienen muy alto riesgo. Por otra parte, la medida de apo B presenta una correlación muy cercana con la proporción de la subfracción LDL pequeña y densa.

El predominio de esta subfracción es característico del paciente con riesgo cardiometabólico, sin embargo, su determinación en el laboratorio no es accesible para la práctica clínica de rutina.

La ocurrencia conjunta de TG elevados y C-HDL bajo es una característica de la dislipemia del SM y/o DM2.

La relación entre estos parámetros, TG/C-HDL, constituye un fuerte indicador de riesgo cardiometabólico. En algunos pacientes es un estimador de IR y también un indicador del predominio de LDL pequeña y densa, cuando supera el valor de corte de 3,5 (McLaughlin T, 2005). Según un estudio reciente llevado a cabo en nuestra población, se sugieren como valores de corte de TG/C-HDL 2,5 para mujeres y 3,5 para hombres.

Con respecto a la lipoproteína (a), un reciente consenso de la Sociedad Europea de Aterosclerosis recomienda su determinación en individuos con riesgo intermedio y/o elevado como son los pacientes con DM y/o con SM. El valor de corte establecido para tomar medidas terapéuticas para su reducción es 50 mg/dl.

Conclusiones-recomendaciones

El aumento en la prevalencia a nivel mundial de los estados de IR (DM2, SM, obesidad visceral-central), ha llevado como consecuencia a un cambio en el perfil lipídico, ahora caracterizado por la tríada aterogénica de aumento de TG (consecuentemente, aumento de partículas remanentes de TG), HDL con alteraciones cuali-cuantitativas y LDL en valores normales pero pequeñas, densas y con mayor poder aterogénico.

El grado e intensidad del control metabólico en la DM2 ($HbA_{1c} < 7\%$), es fundamental para el manejo y homeostasis del perfil lipídico, poniendo especial énfasis en la unidad cardiometabólica en este tipo de pacientes.

Las largas décadas de debate sobre el rol directo de los TG como agente causal en la enfermedad cardiovascular continúa aún sin resolverse; más allá de esto, no cabe duda de que los productos del catabolismo de estas lipoproteínas (partículas remanentes de TG) son francamente aterogénicas y merecen la atención en la evaluación del riesgo cardiometabólico.

A diferencia de los TG, el HDL siempre evidenció tener una relación mucho más estrecha con el riesgo CV; Sin embargo, la falla de distintos fármacos en importantes estudios recientes (ILLUMINATE, AIM HIGH, DAL-HEART) y otros estudios de evidencia genética han puesto en duda esta relación causal. La comprensión de las múltiples funciones y propiedades emergentes y recientemente descritas del HDL y nuevas evidencias en la forma de medición, tanto de su concentración como de su funcionalidad, nos demostrarían que esta lipoproteína

es mucho más compleja de lo que originalmente se interpretó (como simple transportador inverso y centrípeto de ésteres de colesterol).

En el contexto de los estados de IR, la combinación del aumento de TG y sus respectivos remanentes, junto con HDL bajo y disfuncional, conjugan una situación particular que tiene vasta evidencia de aterogenicidad potenciada desde distintas perspectivas (epidemiológica, fisiopatológica, estudios clínicos de selección aleatoria (RCT)).

Para concluir, se destaca que no hay dudas en ser agresivos con el enfoque terapéutico del paciente con DM2 o SM con dislipemia aterogénica, comenzando con el pilar fundamental del tratamiento dislipémico que es el adecuado control de LDL con estatinas; las conductas desde lo higiénico-dietético hasta el manejo farmacológico tienen evidencia demostrada a favor de su implementación en estos pacientes de alto riesgo CV.

Lectura sugerida

Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;12:371(9607):117-125.

Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, Goldberg AC, Howard WJ, Jacobson MS, Kris-Etherton PM, Lennie TA, Levi M, Mazzone T. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;124:2292-2333.

Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011 ;32(11):1345-1361.

Chan DC, Watts GF. Dyslipidaemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: pathogenesis, priorities, pharmacotherapies. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(1):13-30.

Consideraciones terapéuticas (criterios para manejo clínico)

Introducción

El tratamiento de las dislipidemias tiene como objetivo la reducción del riesgo cardiovascular. Las estatinas son los fármacos de primera elección para reducir el riesgo cardiovascular aterosclerótico, principalmente a través del descenso de LDL y, en menor medida, a través de la modificación de otras lipoproteínas y de efectos independientes de los lípidos plasmáticos (llamados efectos pleiotrópicos).

La persistencia de niveles alterados de TG y de HDL a pesar del tratamiento con estatinas conlleva un riesgo residual inaceptable. La modificación terapéutica de TG y HDL permitiría reducir el riesgo residual que estos pacientes presentan.

Existen diferentes fármacos activos que actúan modificando principalmente TG y HDL, que son los fibratos, ácido nicotínico y ácidos grasos omega 3. Con sus diferentes mecanismos de acción y diferentes propiedades, estos fármacos afectan el perfil lipoproteico de una manera característica.

Fibratos

Los fibratos son derivados del ácido fibrico que se utilizan en la práctica clínica desde hace décadas. En la actualidad, se emplean cuatro fármacos de esta clase: bezafibrato, ciprofibrato, fenofibrato y gemfibrozil. Últimamente se agregó el ácido fenofibrico.

El mecanismo de acción de estas drogas es complejo y no completamente dilucidado. Existe acuerdo en que estos agentes actúan fundamentalmente a través de su interacción con los PPAR- α . Mediante este mecanismo los fibratos afectan la traducción de proteínas específicas vinculadas con el transporte y el metabolismo de las lipoproteínas, en especial actuando en hígado y tejido adiposo, que resultan en descenso de TG y aumento de los niveles de HDL.

El efecto primario de los fibratos es la reducción de los niveles de TG en un porcentaje que oscila entre 25 y 50%. (Chapman 2010). En pacientes con hipertrigliceridemia severa (ej. mayor de 700 mg/dl), las reducciones suelen ser mayores.

La eficacia de los fibratos se verifica tanto en ayunas como en el estado postprandial, actuando en ambos casos sobre VLDL y extendiendo su efecto sobre los Qm en el estado postprandial.

Además, con los fibratos se verifica un aumento de los niveles de C-HDL cercanos al 20%. Este efecto combinado puede normalizar la dislipemia aterogénica.

Si bien los efectos son comunes a todos los miembros de su clase, los fibratos difieren en algunas de sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Los primeros fibratos utilizados, gemfibrozil y bezafibrato, pueden aumentar los niveles de LDL. En cambio, se considera que los fibratos más modernos, fenofibrato y ciprofibrato, además de su efecto sobre TG y HDL, pueden reducir los niveles de LDL.

Están descritas interacciones relevantes de los fibratos con: anticoagulantes orales, digoxina, glibenclamida, ciclosporina y estatinas, entre otros, como así también la aparición de litiasis biliar; debe vigilarse su uso en pacientes que presentan aumento de los niveles de creatinina.

Los fibratos, al igual que otros principios activos, poseen mecanismos pleiotrópicos, como efecto antitrombótico, disminuyen la acción del PAI 1 (inhibidor del activador del plasminógeno), efectos antiinflamatorios (disminuye los niveles de VCAM e ICAM, inducidos por citoquinas proinflamatorias) y en diversos estudios mostraron un efecto beneficioso sobre la micro y la macro angiopatía (retinopatía en especial) surgido del análisis a largo plazo de distintos subgrupos.

Niacina

La niacina (vitamina B3), es un derivado del ácido nicotínico que se utiliza como fármaco hipolipemiante desde hace más de 50 años. Su mecanismo implica interacción con diferentes receptores en el adipocito, disminuyendo el eflujo de ácidos grasos al plasma lo que determina la reducción de la síntesis y los niveles de TG. Se han descrito otros mecanismos de acción complementarios en hígado y tejidos periféricos.

La niacina es el fármaco disponible considerado más eficaz para la elevación de los niveles de HDL, entre 20 a 30%. Entre sus efectos, reduce los niveles de TG 20-35%, dependiendo de la dosis utilizada y de los niveles basales. Es la intervención disponible con mayor efecto para descender la Lp(a).

Existen distintos derivados del ácido nicotínico que difieren en su velocidad de liberación. En la actualidad, se utiliza el ácido nicotínico de liberación extendida, sólo o asociado a Laropiprant.

La utilización de aspirina previa a la toma de niacina atenua la aparición del *flushing*, ya que bloquea la liberación de prostaglandinas responsables de este fenómeno.

Ácidos grasos omega 3

La utilización de ácidos grasos omega 3 para el tratamiento de las alteraciones de los lípidos tiene su origen en el estudio de los hábitos alimentarios de las poblaciones de Inuit (esquimales) de regiones del Ártico. A partir de los estudios Gizzi, se reconoce el valor de los aceites de pescado y sus derivados purificados en el tratamiento y la prevención de las cardiopatías. Se ha reconocido el efecto hipotrigliceridemiante evidenciado en varios estudios, principalmente en dos de ellos: el DHA y el EPA.

Si bien se postulan múltiples efectos sobre algunas de las principales funciones cardiovasculares, su mecanismo de acción es poco conocido. Clínicamente se observa que DHA y EPA, sobre todo aquellos de origen marino, en dosis de 3 a 4 gramos al día, reducen los niveles de TG.

Combinaciones de hipolipemiantes

En los últimos años, la utilización de combinaciones de drogas ha mostrado mayor eficacia terapéutica al abordar distintos mecanismos fisiopatológicos; esta consideración es especialmente valiosa al evaluar el tratamiento del riesgo residual.

El uso de estatinas y fibratos ofrece la posibilidad de combinar fármacos con mecanismos de acción complementarios que brinda ventajas para el tratamiento de las dislipemias mixtas, complejas o severas. Sin embargo, la asociación de estatinas con gemfibrozil aumenta los niveles plasmáticos, porque compiten por la glucuronidación, aumentando su toxicidad muscular, en razón de lo cual es una asociación no recomendable.

Puede asociarse fenofibrato y una estatina, utilizando el fibrato a la mañana, (obtiene su pico de acción en el período post prandial) y la estatina por la noche, lo que también está indicado, ya que el receptor de LDL se encuentra activado; esta combinación obtiene así un mejor rendimiento de ambas drogas.

La combinación de una estatina con niacina de liberación extendida es otra asociación de efectos complementarios, aprovechando la acción de elevación del HDL por la niacina y el objetivo terapéutico con *target* sobre el LDL por parte de la estatina.

Niacina, fibratos y omega 3: efectos sobre los lípidos

	ΔC-LDL	Δ C-HDL	Δ TG	Δ Lp(a)
Niacina (ER, 2 g/día)	↓ 20%	↑ 30%	↓ 35%	↓ 30–40%
• Efecto dosis dependiente	↑ LDL grandes		↑ HDL	
Fibratos	Variable	↑ 5–20%	↓ 25–50%	No efecto
• Respuesta dependiente de los valores de base	↑ LDL grandes			
Omega-3	↑/no cambio	↑/no cambio	↓ 20–50%	No efecto

Adaptado de European Atherosclerosis Society Consensus Panel: Co-chairs: John Chapman and Henry Ginsberg. Accepted March 21, 2011

Lectura sugerida

Chapman MJ. *Pharmacology & Therapeutics* 2010;314-345.

The ACCORD Study group, effects of combination lipid therapy. *NEJM* 2010;362:1563-1574.

The FIELD Study investigator. Effect a long term fenofibrate therapy on cardiovascular events. *Lancet* 2005;366:1849-1961.

Jinrui Guo, MDA,†, Fanbo Meng, MD, PhD,†, Ning Ma, MDc. Meta-Analysis of Safety of the Coadministration of Statin With Fenofibrate in Patients With Combined Hyperlipidemia *<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.06.050>.

Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, y cols. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(20):2292-2333.

Watts GF, Karpe F. Triglycerides and atherogenic dyslipidaemia: extending treatment beyond statins in the high-risk cardiovascular patient. *Heart* 2011;97(5):350-356.

Ford ES, Li C, Zhao G, y cols. Hypertriglyceridemia and its pharmacologic treatment among US adults. *Arch Intern Med* 2009;169(6):572-578.

Janet E. Digby, Neil Ruparelia, Robin P. Choudhury. Niacin in Cardiovascular Disease: Recent PreClinical and Clinical Developments. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:582-588.

Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: Transition from theory to practice. *Circ J* 2010;74:213–220.

