

Palabras clave

Estatinas, dislipidemia, colesterol, triglicéridos, normolipemiantes.

Abreviaturas utilizadas

BRA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II
CPK: creatin (fosfo) quinasa
DHA: ácido docosahexaenoico
DLP: dislipidemia
DM2: diabetes mellitus tipo 2
EPA: ácido eicosapentaenoico
HDL-C: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad
HTA: hipertensión arterial
IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
LDL-C: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad
MEV: modificaciones terapéuticas del estilo de vida
PA: presión arterial
TG: triglicéridos.

Síntesis Inicial

La presencia simultánea de hipertensión y dislipidemia es frecuente y confiere al individuo un riesgo elevado.

El enfoque inicial incluye la determinación del riesgo individual, sobre la base de antecedentes clínicos y factores asociados, para adecuar la intensidad del tratamiento en función de metas terapéuticas definidas.

Al momento de seleccionar el antihipertensivo debe considerarse su efecto metabólico y de ser posible evitar aquellos que favorezcan la aparición de dislipidemia o deterioren la sensibilidad insulínica.

La mayoría de los sujetos hipertensos con dislipidemia debería recibir estatinas para obtener niveles de LDL colesterol ≤ 130 mg/dl y probablemente ≤ 100 mg/dl (≤ 70 mg/dl si tienen enfermedad cardiovascular aterosclerótica).

EPIDEMIOLOGÍA Y OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Los individuos con HTA presentan alteraciones de las concentraciones de los lípidos plasmáticos de manera más frecuente que la población general y está bien establecido que la presencia de dislipidemia y otros factores de riesgo aumentan en forma exponencial la probabilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular.¹

Sobre la base de los resultados de los ensayos clínicos, la evidencia sustenta que la reducción del LDL-C reduce la incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.² Por esta razón el LDL-C es el principal objetivo de la terapéutica normolipemiente.

Además de la elevación de colesterol, otros tipos de dislipidemia también predisponen a enfermedad coronaria prematura. Un patrón particular llamado dislipidemia aterogénica, que consiste en elevación de TG, disminución de HDL-C y modificaciones aterogénicas de las LDL, tiene especial importancia por su asociación con obesidad, insulinoresistencia y DM2, y es un hallazgo frecuente en los individuos hipertensos. Sin embargo, la evidencia clínica sobre la efectividad y seguridad de las intervenciones farmacológicas que modifican este patrón es controvertida. Por tal motivo las hipertrigliceridemias y la disminución de HDL-C deben ser considerados un objetivo secundario del tratamiento (tabla 133-1). En los individuos con hipertrigliceridemia severa

Tabla 133-1. Metas del tratamiento normolipemiente.⁵

LDL-C	Riesgo muy alto ¹	<70 mg/dl
	Riesgo alto ²	<100 mg/dl
	Riesgo moderado ³	<130 mg/dl
	Riesgo bajo ⁴	<160 mg/dl
No HDL colesterol (para sujetos con TG >200 mg/dl)	Hasta 30 mg/dl por encima de la meta de LDL-C	
TG	<150 mg/dl	
HDL-C	≥40 mg/dl	

Metas del tratamiento normolipemiente según la categoría de riesgo.

¹ Individuos con enfermedad coronaria o síndrome coronario agudo

² Individuos con condiciones de riesgo equivalente al de la enfermedad coronaria establecida: otras formas clínicas de enfermedad aterosclerótica (enfermedad vasculo encefálica de grandes vasos, ateromatosis carotídea, aneurisma de aorta abdominal, claudicación intermitente), enfermedad renal, síndrome metabólico, múltiples factores de riesgo con riesgo estimado mayor al 20% a diez años, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico.

³ Individuos con dos o más factores de riesgo

⁴ Individuos con hasta un factor de riesgo

(niveles de TG mayores de 500 o 1000 mg/dl) el objetivo del tratamiento es la prevención de pancreatitis aguda y la meta principal del tratamiento es la reducción de los TG por debajo de 500 mg/dl.

CAUSAS DE DISLIPIDEMIAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las dislipidemias pueden estar relacionadas a otras enfermedades, ocasionadas por fármacos (dislipidemias secundarias), o deberse a una predisposición genética. Ante la presencia de dislipidemia en un sujeto hipertenso debe descartarse la presencia de causas secundarias (tabla 133-2).³ En los individuos con HTA es frecuente la presencia de insulinoresistencia y la triada lipídica de la dislipemia aterogénica suele verse en sujetos con DM2, síndrome metabólico y obesidad.

Las dislipidemias más severas en general están causadas por mutaciones genéticas (dislipidemias primarias) y en ellas se observa agrupamiento familiar. En estos casos se aconseja el rastreo familiar ("cascade screening") y la derivación a un centro especializado.

Tabla 133-2 Causas más frecuentes de dislipidemias secundarias.³

Obesidad

Diabetes mellitus tipo 2

Síndrome metabólico

Hipotiroidismo

Enfermedad renal

Fármacos: diuréticos y beta bloqueantes en dosis elevadas, inmunosupresores, antirretrovirales, glucocorticoides, anticonceptivos hormonales, antipsicóticos y otros

Enfermedades autoinmunes

CATEGORIZACIÓN DEL RIESGO EN LOS INDIVIDUOS CON DISLIPIDEMIA

Si bien el riesgo es continuo, los clínicos necesitan definir umbrales de acción para iniciar ciertas intervenciones. La presencia de dislipidemia influye en la categoría de riesgo del paciente hipertenso y en algunos individuos puede determinar por sí sola, el inicio de tratamiento farmacológico contra la HTA.

Adicionalmente, la categorización del riesgo se utiliza para determinar las metas lipídicas, que son el nivel de concentración plasmática que se recomienda alcanzar para cada componente del perfil lipídico (ver "Objetivos del tratamiento").

El proceso para establecer las metas lipídicas comienza con la determinación de la categoría de riesgo. Existen diferentes métodos para determinarla basados en general, en tablas o cartillas específicas.^{4,5} Hay múltiples guías que recomiendan la realización de diferentes estudios complementarios, incluyendo la determinación de biomarcadores bioquímicos, clínicos y genéticos, obtención de imágenes y otros procedimientos. Su implementación requiere la evaluación del desempeño de cada marcador y un análisis exhaustivo de los recursos para establecer su valor aditivo y utilidad clínica.

Otro aspecto a considerar al momento de elegir la cartilla de riesgo es la adecuación de los datos a la población local. No existe una calibración de las tablas extranjeras validada para la Argentina. En nuestra experiencia, observamos un mejor desempeño de las cartillas basadas en datos obtenidos de población europea, aunque requiere validación prospectiva.⁶

Una vez determinada la categoría, a los individuos de mayor riesgo se les indica tratamiento más intensivo. Así, en individuos de muy alto riesgo, como son los sujetos con enfermedad coronaria, se recomienda reducir LDL-C a menos de 70 mg/dl, mientras que en un individuo sin este antecedente podrían ser aceptables niveles más altos. Independiente de la meta de LDL-C, los pacientes con riesgo alto o muy alto necesitan un manejo activo de todos los factores de riesgo.

MODIFICACIONES TERAPÉUTICAS DEL ESTILO DE VIDA

En los hipertensos el tratamiento normolipemiente se inicia con MEV: nutrición adecuada, peso saludable, actividad física y cesación tabáquica.⁵

Existen diferentes patrones dietéticos de eficacia demostrada. La dieta DASH mostró reducciones conjuntas de PA y colesterol y disminución de la incidencia de enfermedad cardiovascular. Estos hechos hacen adecuada a esta dieta en los individuos con HTA y dislipidemia.

Existen alimentos especialmente formulados mediante el agregado de componentes beneficiosos independientes de su valor nutricional que contribuyen al descenso del colesterol y de los triglicéridos (alimentos funcionales). Estos alimentos, que contienen fitoesteroles, ácidos grasos omega,³ fibra soluble y proteína de soja ayudan a mejorar el perfil lipídico.

El descenso de peso también es una medida de utilidad y la hipertrigliceridemia y la disminución del HDL-C son las alteraciones lipídicas más beneficiadas. También se reduce LDL-C, si bien el efecto no excede 10%.

El ejercicio aeróbico moderado practicado en forma regular mejora el estado cardiovascular, favorece el control de HTA y dislipidemia y se asocia con incremento de la expectativa de vida. Todos los individuos deben recibir consejo sobre cesación tabáquica.

A pesar de la implementación efectiva del tratamiento no farmacológico, los sujetos con niveles lipídicos muy elevados o condiciones asociadas que implican un riesgo alto necesitan iniciar el tratamiento farmacológico en forma simultánea con las MEV (tabla 133-3).

UTILIZACIÓN DE FÁRMACOS NORMOLIPEMIANTE

El tratamiento farmacológico de las dislipemias se inicia con hipocolesterolemiantes y los fármacos de primera elección son las estatinas, por su probada eficacia en prevención car-

Tabla 133-3 Condiciones que favorecen el inicio simultáneo de estatinas con las modificaciones del estilo de vida

Niveles de LDL colesterol que excedan la meta por más de 30 mg/dl

Condiciones de alto riesgo:

- Evento coronario agudo
- Presencia de enfermedad coronaria u otras formas clínicas de enfermedad aterosclerótica (enfermedad vaso encefálica de tipo isquémica de grandes vasos, ateromatosis carotídea, claudicación intermitente, aneurisma de aorta abdominal)
- Enfermedad renal crónica en etapa pre diálisis
- Diabetes mellitus tipo 2
- Síndrome metabólico
- Presencia de factores de riesgo severos y mal controlados (ej.: tabaquismo)

diovascular (fig. 133-1). Se prefiere la utilización de las estatinas más potentes, comenzando con la dosis inicial, la cual es diferente para cada fármaco.⁵ Se utilizará una dosis inicial menor en pacientes polimedicados, añosos, con disminución del filtrado glomerular y transplantados.

Si la tolerancia es adecuada, la dosis de estatina se aumenta (“titulación”) hasta alcanzar la meta de LDL-C determinada para cada paciente, sin exceder la dosis máxima aprobada para cada fármaco. Si no se alcanzan las metas de LDL-C con una estatina, puede adicionarse colestiramina o ezetimibe y eventualmente, ácido nicotínico. En aquellos individuos con riesgo de efectos adversos se recomiendan evitar las dosis altas de estatinas y ciertas combinaciones de fármacos.

Existen hipercolesterolemias intensas que responden poco a los fármacos hipocolesterolemiantes. Estos casos son generalmente debidos a severos trastornos genéticos y se ha empleado aféresis de LDL, cirugía y eventualmente, trasplante hepático. El manejo de estos pacientes está reservado a una clínica lipídica con experiencia en estos procedimientos. Nuevos fármacos en desarrollo, que inhiben la síntesis de apolipoproteína B o regula la función del receptor de LDL, prometen una alternativa para estas condiciones.⁷

Hiperlipidemias mixtas

Las hiperlipemias mixtas, con aumento de colesterol y TG en forma simultánea, se pueden ver en el individuo obeso y frecuentemente son dislipidemias secundarias. Aquí, debe considerarse el tratamiento de sus causas antes de intensificar el tratamiento normolipemiente (tabla 133-2). Si el paciente recibiera beta bloqueantes o diuréticos tiazídicos en dosis elevadas, la reducción de la dosis o su reemplazo por antihipertensivos de efecto metabólico neutro a veces es suficiente para normalizar el perfil lipídico (ver “Efectos de los antihipertensivos sobre el perfil lipídico”).

Al igual que en las hipercolesterolemias, en la hiperlipidemia mixta el tratamiento se inicia con estatinas. Sin embargo, una proporción de pacientes tendrán un evento cardiovascular a pesar del uso de estatinas (riesgo residual), en especial aquellos individuos con persistencia de concentraciones elevadas de lipoproteínas ricas en TG. Cuando el efecto de las estatinas potentes en dosis adecuadas no es suficiente para normalizar el perfil lipídico, se recomienda el agregado de un fármaco hipotrigliceridemiante: fibrato, ácido nicotínico o ácidos grasos omega 3 de origen marino (DHA y EPA).⁸ En el caso de combinar fibratos con estatinas debe evitarse que el fibrato sea gemfibrozil, por el riesgo de miopatía severa que conlleva esta asociación.⁹ *Nunca debe combinarse estatinas con gemfibrozil por el riesgo de rabdomiólisis fatal.*

Hipertrigliceridemias severas

En los individuos con niveles de TG superiores a 500 o 1000 mg/dl la prioridad del tratamiento es la prevención de pan-

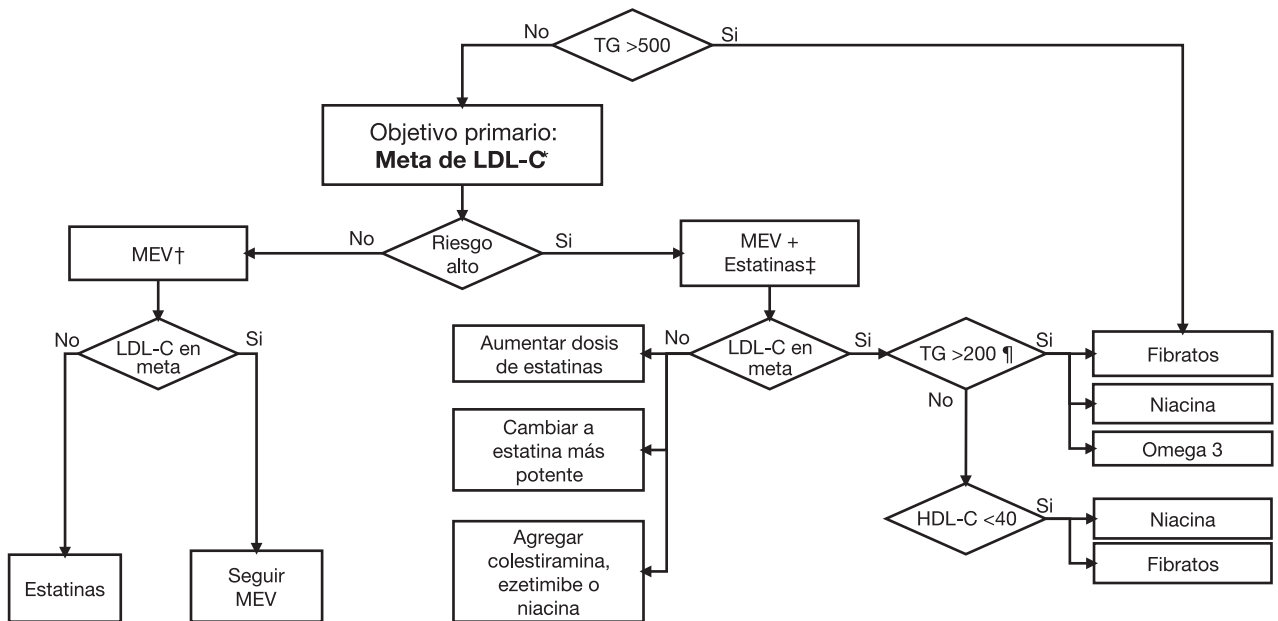


Figura 133-1. Algoritmo del tratamiento normolipemiante. MEV, modificaciones terapéuticas del estilo de vida TG triglicéridos.

* Si los triglicéridos exceden los 500 mg/dl, el objetivo primario es evitar la pancreatitis y el tratamiento debe iniciarse con fibratos

† Iniciar estatinas en forma simultánea a las MEV si el paciente es de riesgo moderadamente alto o si se estima que es poco probable alcanzar las metas lipídicas sin el uso de fármacos

‡ Los normolipemiantes deben usarse en dosis suficientes para alcanzar las metas de LDL-C con una reducción mínima del LDL-C del 30 a 40%.

¶ En las dislipidemias combinadas (CT + TG), el tratamiento puede comenzarse con fibratos si los niveles de triglicéridos superan ampliamente a los de colesterol

creatitis aguda (fig. 133-1). En estos casos el tratamiento se inicia con un fibrato hasta reducir los triglicéridos a menos de 500 mg/dl. Una vez alcanzado este nivel de seguridad, se debe alcanzar la meta de LDL-C correspondiente al riesgo del individuo y esto a veces requiere el agregado de una estatina.

En los infrecuentes casos de hipertrigliceridemias extremas, puede requerirse la combinación de dos o más hipotrigliceridemiantes. En estas situaciones está aconsejada la derivación a un especialista.

Niveles reducidos de HDL-C

En los individuos que persisten con niveles bajos de HDL-C a pesar de recibir estatinas, las alternativas actuales son el agregado de ácido nicotínico o fibratos y están en investigación avanzadas nuevas opciones terapéuticas.¹⁰ La utilización de doxazocina para el control de la PA puede normalizar el nivel de HDL-C en forma secundaria y tornar innecesaria la incorporación de otro normolipemiante.

Otras alteraciones lipídicas

Se conocen diferentes alteraciones lipídicas que también afectan el riesgo. La presencia de otras partículas aterogénicas, especialmente lipoproteína (a), las alteraciones cualitativas de las lipoproteínas y los fenómenos inflamatorios, entre otros, aumentan el riesgo individual y se están ensayando tratamientos específicos dirigidos contra estos objetivos para

prevenir el desarrollo de aterosclerosis (darapladib, antagonistas de interleukina 6). Al momento actual, la estrategia preventiva más eficaz sigue siendo la utilización de estatinas.

EFFECTOS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO

Los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, los bloqueantes cálcicos, los vasodilatadores directos, los diuréticos ahorradores de potasio, indapamida y los beta bloqueantes con bloqueo alfa adrenérgico se consideran neutros desde el punto de vista de los lípidos plasmáticos. Los alfa bloqueantes como la doxazocina pueden mejorar el perfil lipídico, aumentando los niveles de HDL-C. En cambio, las tiazidas, furosemida y los beta bloqueantes no selectivos pueden empeorar el perfil lipídico por aumento de los TG y reducción del HDL-C, asociado al deterioro de la resistencia a la insulina y al aumento de peso que producen.

INTERACCIONES ENTRE ANTIHIPERTENSIVOS E HIPOLIPEMIANTE

Está descrito que la colestiramina disminuye la absorción de muchos fármacos, entre ellos los diuréticos, los beta bloqueantes y diltiazem, por lo que estos fármacos deben ser ingeridos una hora antes o cuatro horas después de colestiramina.⁹

Debido a que gemfibrozil puede disminuir el metabolismo de carvedilol y de propranolol, el efecto de estos beta

bloqueantes puede verse aumentado y debe tenerse en consideración para evitar el riesgo de un bloqueo beta adrenérgico excesivo.

Los bloqueantes cálcicos no dihidropiridínicos aumentan el riesgo de miopatía cuando se usan en forma simultánea con simvastatina o lovastatina por lo que conviene evitar su uso conjunto.

CONTROL DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO NORMOLIPEMIANTE

Cada vez que se inician fármacos normolipemiantes, o se modifican sus dosis, se controla la eficacia mediante estudios bioquímicos (colesterol total, TG, HDL-C y LDL-C) al cabo de seis semanas de la modificación terapéutica.³

Algunas guías anteriores recomendaban también realizar hepatograma y determinar CPK conjuntamente con el control de eficacia, aunque en nuevas recomendaciones se sugiere reservar estos estudios bioquímicos para aquellos individuos sintomáticos con sospecha de miopatía o hepatopatía.⁴

Seguridad de los normolipemiantes

Los normolipemiantes se consideran fármacos seguros y los efectos adversos relacionados con su uso, si bien frecuentes, en su mayoría son leves y transitorios. A pesar de esto, algunos pacientes pueden presentar hepatopatía, nefropatía, polineuropatía y miopatía con el uso de normolipemiantes por lo que deben utilizarse bajo vigilancia médica. La mayoría de estos fármacos están contraindicados en mujeres embarazadas o en período de lactancia y su uso en niños requiere del especialista.

Recientemente se ha descrito un aumento de nuevos casos de DM2 asociado con estatinas. Este aumento se observó en sujetos predispuestos (obesidad, antecedentes familiares) y con el uso de dosis elevadas. La relevancia clínica de este hallazgo es controvertida. Hay quienes piensan que los beneficios clínicos de las estatinas sobre la morbimortalidad son ampliamente superiores en términos numéricos y de relevancia clínica y se considera que su uso está justificado para la prevención cardiovascular a pesar de este efecto desfavorable.¹¹

Suspensión de normolipemiantes

Existen situaciones que requieren la suspensión inmediata de los normolipemiantes para evitar reacciones adversas potencialmente severas: aumento de transaminasas hepáticas o CPK mayor a diez veces el límite superior normal y elevación simultánea de transaminasas hepáticas y bilirrubina (Ley de Hy), entre otros.

Otras situaciones requieren una evaluación para determinar si hay necesidad de suspender los fármacos en lo inmediato. Una elevación de transaminasas por encima de tres veces el límite superior normal requiere repetir inmediatamente el hepatograma. Si las enzimas persisten eleva-

das, se suspenden los medicamentos hasta aclarar el origen de la alteración bioquímica. Ante síntomas musculares (calambres, debilidad o mialgias) debe determinarse la CPK y considerar la suspensión transitoria del normolipemiente si el nivel de esta enzima excede las cinco veces el límite superior normal.

En cambio, existen situaciones que admiten una conducta expectante para observar la evolución antes de decidir alguna intervención: elevación de creatinemia sin deterioro de la función renal (fibratos), detección de proteinuria en el test de química seca ("dipstick") o aumento progresivo de glucemia (estatinas) o ácido úrico (ácido nicotínico).

CONCLUSIONES

En los individuos hipertensos con dislipidemia el objetivo del tratamiento es la prevención de las enfermedades cardiovasculares. En ellos, la terapéutica se orienta a la normalización de la PA y del perfil lipídico. El establecimiento de metas identifica a los individuos de mayor riesgo candidatos a tratamientos más intensivos y al manejo de los factores de riesgo asociados. Las modificaciones terapéuticas del estilo de vida y los alimentos funcionales contribuyen con los objetivos terapéuticos. Los fármacos son seguros y eficaces, pero su uso requiere controles periódicos de eficacia y tolerancia. Existen en desarrollo nuevos fármacos que actúan en diferentes sitios y prometen la disponibilidad de un arsenal terapéutico para minimizar el riesgo residual.

Bibliografía sugerida

1. Lanas F, Avezum A, Bautista LE y col; for the INTERHEART Investigators in Latin America. Risk Factors for Acute Myocardial Infarction in Latin America. The INTERHEART Latin American Study. *Circulation*. 2007; 115:1067-1074.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278
3. Evaluación, diagnóstico y tratamiento de los factores lipídicos que modifican el riesgo cardiovascular. Consenso del Consejo de Aterosclerosis y Trombosis "Prof. Pedro Cossio". *Rev Arg Cardiol* 2006; 74 (sup 1):1-13.
4. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G y col. ESC/EAS Guidelines for the Management of dyslipidaemias. The Task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217S:S1-S44
5. Final Report. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
6. Christen AI, Elikir GD, Brandani LM y col. Aterosclerosis subclínica y estimación de riesgo coronario: comparación de tablas de riesgo. *Rev Argent Cardiol* 2006;74:433-440
7. Parhofer KG. Mipomersen: evidence-based review of its potential in the treatment of homozygous and severe heterozygous familial hypercholesterolemia. *Core Evidence* 2012;7:29-38

8. Rubenfire M, Brook RD, Rosenson RS. Treating Mixed Hyperlipidemia and the Atherogenic Lipid Phenotype for Prevention of Cardiovascular Events. *Am J Medicine* 2010;123:892-898
9. Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of Statins. Focus on Clinical Pharmacokinetics and Drugs Interactions. *Circulation* 2004;109(suppl III):III50-III-57
10. Davidson MH. Focusing a High-Density Lipoprotein for Coronary Heart Disease Risk Reduction. *Cardiol Clin* 2011;29:105-122
11. Sattar N, Preiss D, Murray HM y col. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-742