

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS



CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

**“ANÁLISIS DE LAS RECOMENDACIONES DEL MANEJO FARMACOLÓGICO
ACTUAL DE LAS DISLIPIDEMIAS EN INSTITUCIONES DE SALUD DE
PRIMER NIVEL Y SU IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES
CON ESTA CONDICIÓN MÉDICA DURANTE EL PRIMER CUATRIMESTRE
2023”**

**MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA
EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

JOSE FABIO JENKINS CAMPOS

SANDRA MARKELA JIMÉNEZ MORA

TUTOR: DR TONY FABIÁN RUIZ CHAVARRÍA

SAN JOSÉ

2022

I Resumen

Las dislipidemias son un conjunto de trastornos metabólicos que afectan los niveles de lípidos en la sangre. En particular, se caracterizan por el aumento de los niveles de colesterol y/o triglicéridos, y la disminución del colesterol HDL, que se conoce como el colesterol "bueno". Las dislipidemias son un factor de riesgo importante para enfermedades cardiovasculares, como la aterosclerosis, el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular.

Las dislipidemias se clasifican en diferentes tipos según el tipo de lípido afectado. El hipercolesterolemia familiar es una forma hereditaria de dislipidemia en la que los niveles de colesterol LDL son anormalmente altos. La hipertrigliceridemia se produce cuando los niveles de triglicéridos en la sangre son elevados. La dislipidemia mixta implica niveles elevados de colesterol y triglicéridos en la sangre.

La dislipidemia es un problema de salud pública muy común en todo el mundo, y se estima que afecta a millones de personas en todo el mundo. La causa más común de dislipidemia es la dieta poco saludable y la falta de actividad física, aunque también hay factores genéticos y de estilo de vida que pueden contribuir a la enfermedad.

El tratamiento de las dislipidemias suele incluir cambios en la dieta y el estilo de vida, así como la medicación. Los cambios en la dieta pueden incluir reducir la ingesta de grasas saturadas y colesterol, y aumentar el consumo de alimentos ricos en fibra, como frutas, verduras y granos enteros. El ejercicio regular también puede ayudar a reducir los niveles de lípidos en la sangre.

La medicación utilizada para tratar las dislipidemias incluye estatinas, fibratos y otros medicamentos que reducen los niveles de lípidos en la sangre.

En conclusión, las dislipidemias son una enfermedad común que puede aumentar significativamente el riesgo de enfermedades cardiovasculares. El diagnóstico y tratamiento tempranos de la dislipidemia pueden ayudar a reducir el riesgo de enfermedades

cardiovasculares y mejorar la calidad de vida del paciente. La prevención de la dislipidemia mediante cambios en la dieta y el estilo de vida es clave para reducir la incidencia de esta enfermedad.

II. Agradecimientos

Doy gracias a Dios por darme la vida, por permitirme llegar a este punto tan importante en mi formación profesional y por darme la fuerza para superar los obstáculos y dificultades a lo largo de mi vida.

A mis padres, que siempre han estado conmigo, gracias por darme una oportunidad de carrera para mi futuro y por creer en mí, aún en los momentos difíciles, siempre me han apoyado.

En el camino te encuentras con personas que iluminan tu vida y que con su apoyo te ayudan a alcanzar mejor tus metas, José, muchas gracias por tu guía, amor y paciencia durante estos años de mi formación.

A mi colega Fabio, gracias por todos los años que hemos compartido tanto, no puedo dejar de agradecer tu apoyo y perseverancia, por compartir esta experiencia conmigo, por las desveladas, juntos logramos la meta de este proyecto.

A mi supervisor Dr. Tony Ruiz Chavarría, ya que sin él esta investigación no hubiera sido posible, gracias por sus consejos, paciencia y por su capacidad de guiarnos hasta el final, muchas gracias.

A mis amigos y futuros colegas, por los buenos momentos que compartimos. Creo que todos hemos aprendido y seguimos aprendiendo unos de otros y de nosotros mismos, tanto en lo profesional como en lo personal. En particular, me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a quienes me han apoyado, animado y aconsejado durante las difíciles semanas de la tesis.

Sandra Markela Jiménez Mora

Quiero expresar mi gratitud a Dios, quien con su bendición llena siempre mi vida y a toda mi familia por estar siempre presentes.

Mi profundo agradecimiento a todas las personas por apoyarme y ayudar con la investigación.

A mi compañera de trabajo de tesis Sandra por haber sido tan dedicada, por su disposición y su valentía de haber tomado este gran reto.

De igual manera nuestro agradecimiento Universidad Internacional de las Américas, a mis profesores en la Facultad de Medicina, quienes con la enseñanza de sus valiosos conocimientos hicieron que pueda crecer día a día como profesionales, gracias a cada una de ustedes por su paciencia, dedicación, apoyo incondicional.

Finalmente quiero expresar mi más grande y sincero agradecimiento al Dr. Tony Ruiz Chavarría, principal colaborador durante todo este proceso, quien con su dirección, conocimiento, enseñanza y colaboración permitió el desarrollo de este trabajo

José Fabio Jenkins Campos

III. Dedicatoria

Esta tesis esta dedicada a:

Principalmente a Dios, quien ha sido mi apoyo constante en cada momento y quien me ha guiado durante este camino.

A mis padres, Jorge y Rosa, quienes depositaron su confianza en mi para alcanzar un nuevo logro en mi vida.

Sandra Markela Jiménez Mora

Esta tesis esta dedicada a:

Dios, quien ha sido mi guía que ha estado presente en todo este proceso y, me a dado fortaleza y su fidelidad y amor han estado conmigo hasta el día de hoy.

A mis padres Leslie y Jeanneth, quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mi el ejemplo de esfuerzo y valentía, de no temer y no darme por vencido ya que Dios a estado presente conmigo siempre. A mi hermana Daniela por su cariño y apoyo incondicional, por estar conmigo durante este arduo transcurso, gracias. A mi tia Seidy porque con sus oraciones, consejos y palabras de aliento hicieron de mi una mejor persona y de una u otra forma me acompañan en todos mis sueños y metas. Finalmente quiero dedicar esta tesis a todas las personas cercanas, por apoyarme y no dejarme caer en el camino, por extender su mano en momentos difíciles, siempre los llevo en mi corazón.

José Fabio Jenkin Campos

IV. Tabla de contenido

<i>I Resumen</i>	2
<i>II. Agradecimientos</i>	4
<i>IV. Abreviaturas</i>	11
<i>CAPÍTULO I</i>	15
1.1 <i>Introducción</i>	16
1.2 <i>Planteamiento del problema</i>	17
1.3 <i>Objetivos</i>	18
1.3.1 <i>Objetivo General:</i>	18
1.3.2 <i>Objetivos específicos:</i>	18
1.4 <i>Justificación</i>	19
1.5 <i>Antecedentes</i>	21
1.5.1 <i>Antecedentes Históricos</i>	21
1.5.2 <i>Antecedentes Internacionales</i>	22
1.6. <i>Antecedentes Nacionales</i>	25
<i>CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO</i>	26
2.1 <i>Definición y Fisiopatología de la Dislipidemia</i>	27
2.2 <i>Colesterol</i>	27
2.3 <i>METABOLISMO</i>	35
2.4 <i>Epidemiología</i>	38
2.5 <i>Diagnóstico de las dislipidemias</i>	38
2.6 <i>Clasificación de las dislipidemias</i>	45
2.7 <i>Causas primarias de las dislipidemias</i>	46
2.7.1 <i>Hipercolesterolemia Primaria</i>	46
2.7.1.1 <i>Hipercolesterolemia pura (fenotipo IIa):</i>	47
• <i>Hipercolesterolemia familiar homocigota:</i>	47
• <i>Hipercolesterolemia familiar heterocigota</i>	47
2.7.1.2 <i>Dislipidemiamixta(fenotipoIIb):</i>	47
• <i>Dislipidemia familiar combinada</i>	47
• <i>Disbetalipoproteinemia familiar o hiperlipoproteinemia tipo III o de beta ancha</i>	48
2.8 <i>Hipertrigliceridemia Primaria</i>	48
2.9 <i>Hipoalfalipoproteinemias</i>	49
2.10 <i>Causas secundarias de dislipidemia</i>	49

2.10.1	Sobrepeso y obesidad	49
2.10.2	Enfermedad cardiovascular (ECV)	50
2.10.3	Accidente cerebro vascular isquémico:	51
2.10.4	Diabetes mellitus	54
2.10.5	Síndrome metabólico	55
2.10.6	ENFERMEDAD HEPÁTICA COLESTÁSICA	57
2.10.7	SÍNDROME NEFRÓTICO	57
2.10.8	ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	57
2.10.9	HIPOTIROIDISMO	58
2.10.10	FUMAR CIGARRILLOS	58
2.10.11	CONSUMO EXCESIVO DE ALCOHOL	59
2.10.12	ANTICONCEPTIVOS	59
2.11	Tratamiento de las Dislipidemias	60
2.11.1	Tratamiento no farmacológico	60
2.11.2	Tratamiento farmacológico	61
2.11.3	Tratamiento farmacológico en niños y adolescentes	61
2.11.4	Tratamiento farmacológico en adultos	65
2.11.4.1	Inhibidores de la HMG-CoA-reductasa:	66
2.11.5	Moduladores de la absorción del colesterol	71
2.11.5.1	Moléculas fijadoras de ácidos biliares	71
2.11.5.2	Mecanismo de acción	71
2.11.5.3	Efectos terapéuticos	72
2.11.5.4	Preparaciones y uso	72
2.11.6	Inhibición específica de la absorción intestinal de colesterol: ezetimiba	73
2.11.6.1	Mecanismo de acción	74
2.11.6.2	Absorción, distribución, metabolismo y excreción	74
2.11.6.3	Efectos terapéuticos	75
2.11.6.4	Preparaciones y uso	75
2.11.6.5	Efectos adversos e interacciones farmacológicas	75
2.11.7	Inhibidores de la PCSK-9	75
2.11.7.1	Mecanismo de Acción	76
2.11.7.2	Efectos adversos e interacciones farmacológicas	80
2.11.7.3	Derivados del ácido fenoxiisobutírico: fibratos	80
2.11.7.4	Mecanismo de acción	80
2.11.7.5	Absorción, distribución, metabolismo y excreción	81
2.11.7.6	Efectos terapéuticos	81
2.11.7.7	Preparaciones y uso	82
2.11.7.8	Efectos adversos e interacciones farmacológicas	82
2.11.8	Acidos de Omega 3	84
2.11.8.1	Mecanismo de acción	84
2.11.8.2	Absorción, distribución, metabolismo y excreción	84
2.11.8.9	Efectos terapéuticos	84

2.11.8.10 Efectos adversos e interacciones farmacológicas.....	85
2.11.9 Ácido nicotínico (niacina)	85
2.11.9.1 Mecanismo de acción.....	86
2.11.9.2 Absorción, distribución, metabolismo y excreción	86
2.11.9.3 Efectos terapéuticos	87
2.11.9.4 Preparaciones y uso.....	87
2.11.9.5 Efectos adversos e interacciones farmacológicas.....	88
2.12 Beneficios del Tratamiento	95
2.13 Educación.....	95
2.14 Recomendaciones.....	96
<i>CAPÍTULO III: METODOLOGÍA.....</i>	98
3.1 Enfoque	99
3.2 Diseño	100
3.3 Fuentes de Información	100
3.4 Criterios de búsqueda	101
3.5 Criterios de Inclusión y Exclusión.....	103
3.6 Clasificación según evidencia	104
3.7 Procedimiento de recolección de datos	106
3.8 Diseño del experimento	106
3.9 Consideraciones éticas	107
<i>CAPÍTULO IV: RESULTADOS.....</i>	108
4.1 Fisiopatología de las dislipidemias y sus efectos sobre la salud.....	109
4.2 Diagnóstico y manejo implementados en instituciones de salud de primer nivel para pacientes con dislipidemias.....	117
4.4 Manejo farmacológico actual de las dislipidemias en pacientes de instituciones de salud.	119
4.5 Beneficios del diagnóstico y manejo integral de las dislipidemias en la calidad de vida de los pacientes con esta condición médica.	127
<i>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</i>	130
5.1 Conclusiones	130
5.2 Recomendaciones.....	132
<i>CAPÍTULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</i>	135
<i>Anexo 1: clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia</i>	151
Fausto Garmendia L/Anales de la Facultad de Medicina/2017	154

Tabla 1 Molécula del colesterol	28
Tabla 2 Concentraciones plasmáticas de lípidos aceptables, limítrofes y anormales para niños y adolescentes	39
Tabla 3 Rangos de los valores de la clasificación de dislipidemias	40
Tabla 4 Definiciones del SM para su diagnóstico clínico	56
Tabla 5 Indicaciones de los inhibidores de la PCSK9	78
Tabla 6 Cambios Terapéuticos del Estilo de Vida que Influyen en la Dislipidemia	97
Tabla 7 Criterios de búsqueda utilizados, según objetivo	102
Tabla 8 Criterios de inclusión y exclusión	104
Tabla 9 Cantidad de artículos según nivel de evidencia	105
Ilustración 1 Molécula del colesterol.....	27
Ilustración 2 Metabolismo de la VLDL y la LDL.....	31
Ilustración 3 Metabolismo de la HDL	33
Ilustración 4 Recomendaciones de tamizaje de dislipidemias	38
Ilustración 5 Detección de las dislipidemias en adultos	40
Ilustración 6 Prevención de la Enfermedad Cardiovascular	43
Ilustración 7 Identificación clínica del síndrome metabólico	56
Ilustración 8 Estatinas de uso en la edad pediátrica	63
Ilustración 9 Secuestradores de ácidos biliares	64
Ilustración 10 Clasificación de las estatinas	67
Ilustración 11 Características Farmacocinéticas de los derivados del ácido fibríco....	83
Ilustración 12 Resumen de fármacos, uso terapéutico y farmacología clínica	89
Ilustración 13 Estrategia general para el diagnóstico de las dislipidemias.....	118

IV. Abreviaturas

AACE: Asociación Americana de Diabetes

ACC/AHA: Colegio americano de Cardiología/Asociación americana del Corazón

ACL: Citrato Lipasa

ACTH: Hormona Adrenocorticotropa

AHA/NBLBI: Asociación americana del Corazón/Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre

AIT: Accidente Cerebrovascular Transitorio

AGO 3: Ácidos Grasos 3

ALT: Alanina aminotransferasa

AN: Ácido Nicotínico o Niacina

AOC: Anticonceptivos Orales

APP: Academia Americana de Pediatría

Apo A: Apolipoproteina A

Apo B: Apolipoproteina B

Apo C: Apolipoproteina C

Apo D: Apolipoproteina D

Apo E: Apolipoproteina E

ASCVD: Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica

ATP: Panel de Tratamiento Para Adulto

CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social

CETP: Proteína de Transferencia de Ester de Colesterol

CHO: Carbohidratos

CTDR: Calorías Totales Recomendadas

DHA: Ácido Docosahexaenoico

DM: Diabetes Mellitus

EA: Enfermedad Arterial

ECC: Enfermedad

ECDV: Enfermedad Cardiovascular

EGIR: Estrategia de Gestión Integral de Riesgo

EL: Lipasa Endotelial

EPA: Ácido Eicosapentaenoico

ER: Liberación Prolongada

ERC: Enfermedad Renal Crónica

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

FRCDV: Factores de Riesgo Cardiovascular

HDL: Lipoproteinemia de Alta Densidad

HF: Hipercolesterolemia Familiar

HFHo: Hipercolesterolemia Familiar Homogigota

HTA: Hipertensión Arterial

IDF: Federación Internacional de Diabetes

IMC: Índice de Masa Corporal

IR: Programada

IVUS: Ultrasonografía Intravascular

JIS: Declaración Internacional Conjunta

LDI: Lipoproteína de Densidad Intermedia

LDL: Lipoproteína de baja Densidad

LDL-RAP1:

LCAT: Lecitina Colesterol Aciltransferasa

LP: Lipoproteína

LPL: Lipoproteinlipasa

MBE: Medicina Basada en Evidencia

NAD: Nicotinamida Adenina Dinucleotido

NADP: Nicotinamida Adenina Dinucleotido Fosfato

N3-PUFA: Acido Graso Omega 3

N6-PUFA: Acido Graso Omega 6

OATP1B1: Transportador de Aniones Organicos Polipéptidos

OMS: Organización Mundial de la Salud

OROP: Dislipidemia, resistencia a la insulina, obesidad e hipertensión arterial

PCR: Proteína C Reactiva

PCSK9: Proconvertasa de Subtilixina Kexina Tipo 9

PLTP: Proteína de Transferencia de Fosfolípidos

PPAR: Receptores Activados por Proliferadores de Peroximosa

RCDV: Riesgo Cardiovascular

SCA: Síndrome Coronario Agudo

SCORE: Evaluación Sistémica del Riesgo Coronario

SM: Síndrome Metabólico

SR-BI: Receptor Depurador Clase B Tipo 1

TC: Colesterol Total

TG: Triglicéridos

CAPÍTULO I

1.1 Introducción

Según el manual MSD¹, la dislipidemia (o dislipemia) es una concentración elevada de lípidos (colesterol, triglicéridos o ambos) o una concentración baja de colesterol rico en lipoproteínas (HDL).

En esta investigación, nos enfocaremos en estudiar la importancia del diagnóstico y el manejo integral de las dislipidemias en instituciones de salud de primer nivel de atención y su impacto en la calidad de vida de pacientes con esta condición médica.

Buscaremos información médica de la patología a través del acceso a internet en base de datos, donde enfatizaremos describir las generalidades fisiopatológicas de las dislipidemias y los efectos que estos pueden conllevar en la salud.

La concentración de las lipoproteínas y por lo tanto, de los lípidos, en particular del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL,) aumenta ligeramente a medida que la persona va envejeciendo. Los valores suelen ser algo más altos en los hombres que en las mujeres, pero en estas comienzan a elevarse después de la menopausia.

El riesgo de desarrollar aterosclerosis aumenta con el aumento de las concentraciones de colesterol total (incluidos el colesterol LDL, HDL y VLDL), incluso si las concentraciones no son lo suficientemente altas como para considerarse dislipidemia. La aterosclerosis afecta las arterias que suministran sangre al corazón (causando la enfermedad arterial coronaria), el cerebro (causando un accidente cerebrovascular) y otras partes del cuerpo (causando la enfermedad arterial periférica). Por lo tanto, los niveles altos de colesterol total también son un factor de riesgo de infarto o accidente cerebrovascular. En general, se acepta que los niveles bajos de colesterol total son mejores que los niveles altos. Sin embargo, los niveles bajos de colesterol (lípidos bajos en la sangre) tampoco son saludables.

Además, queremos dar conocimiento de lo importante que tiene llevar un buen manejo para una buena calidad de vida y los beneficios de esta.

Las dislipidemias, por su elevada prevalencia, aumentan el riesgo de morbilidad y muerte por diversas enfermedades y el carácter tratable de sus afecciones, se convierten en un problema de salud en el mundo y en nuestro país por los graves daños que provoca en los pacientes afectados.

En general, el mejor tratamiento es perder peso si tiene sobrepeso, dejar de fumar si fuma, reducir la cantidad total de grasas saturadas y colesterol que come, hacer más ejercicio y luego tomar medicamentos para reducir los lípidos si es necesario.

Por último, investigaremos los criterios para el diagnóstico y manejo implementado en las instituciones del país de primer nivel ya que cuentan con una guía de manejo de hace casi dos décadas.

Costa Rica tal como otros países latinoamericanos, enfrenta un importante crecimiento de enfermedades crónicas en las que se encuentra la hipercolesterolemia o colesterol alto, por lo que el presenta trabajo busca dar un buen diagnóstico y manejo adecuado para esta enfermedad.

1.2 Planteamiento del problema

Las dislipidemias son un conjunto de enfermedades asintomáticas cuya característica es presentar lipoproteínas sanguíneas en concentraciones anormales, en las que se encuentran colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL y triglicéridos. La importancia clínica de las dislipidemias radica en la relación entre los niveles anormales de lípidos y el desarrollo de la aterosclerosis, el cual es un proceso degenerativo de los vasos sanguíneos que empieza en la infancia con la aparición de estrías lipídicas en la pared arterial, que puede progresar en la adolescencia y juventud con el desarrollo de placas complejas, que se expresa en adultos con obstrucción arterial.

La siguiente investigación tendrá como objetivo analizar el diagnóstico y el manejo integral de las dislipidemias en instituciones de salud costarricense del primer nivel de atención y su impacto en la calidad de vida de los pacientes con esta condición médica.

En Costa Rica uno de los principales problemas es la falta de actualizaciones de protocolos para el manejo de las dislipidemias en la Caja Costarricense de Seguro Social.

Esto a que la última actualización fue publicada en el año 2004, teniendo a mano guías internacionales modernas que podrían facilitar un adecuado manejo actualizado en cuanto al perfil de cada paciente.

Las dislipidemias están estrechamente asociadas a las enfermedades cardiovasculares; especialmente las que son resultado de aterosclerosis coronaria, son una prioridad en salud para la humanidad. El aumento en su incidencia se explica en gran parte por la presencia de factores de riesgo en la población, como la obesidad, sedentarismo, factores psicosociales, hipercolesterolemia, hipoalfalipoproteinemia, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y tabaquismo, que son modificables; de ahí la importancia de la corrección de estos factores o un tratamiento adecuado.

El uso de medicamentos contribuye al control de los factores de riesgo, siempre debe ser complementario a los cambios en el estilo de vida del paciente: un adecuado plan nutricional, realizar actividad física y evitar el tabaquismo. Primero es necesaria una evaluación completa del paciente y considerar el costo/utilidad de los medicamentos, antes de recomendar su uso en las instituciones.

Es por eso por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Es importante analizar el diagnóstico y el manejo integral de las dislipidemias en instituciones de salud costarricense del primer nivel de atención y su impacto en la calidad de vida de los pacientes con esta condición médica?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General:

Analizar la Importancia del diagnóstico y del manejo integral de las dislipidemias en instituciones de salud costarricense de primer nivel y su impacto en la calidad de vida de pacientes con esta condición médica durante el segundo cuatrimestre 2022.

1.3.2 Objetivos específicos:

1. Describir las generalidades fisiopatológicas de las dislipidemias y sus efectos sobre la salud.

2. Establecer los criterios para el diagnóstico y manejo implementados en instituciones de salud de primer nivel para pacientes con dislipidemias.
3. Determinar el manejo farmacológico actual de las dislipidemias en pacientes de instituciones de salud.
4. Señalar los beneficios del diagnóstico y manejo integral de las dislipidemias en la calidad de vida de los pacientes con esta condición médica.

1.4 Justificación

La presente investigación se enfocará en el diagnóstico y el manejo integral de las dislipidemias en instituciones de salud costarricense del primer nivel de atención y su impacto en la calidad de vida de los pacientes con esta condición médica, ya que la información sobre el tema a nivel nacional está desactualizada a pesar del acceso a información médica en la web, por lo que queremos aportar datos recientes, junto con la ayuda de bibliografía internacional de protocolos para el manejo de esta patología.

Este trabajo permitirá mostrar los cambios que se han presentado en el transcurso de los años y así poder adaptarse a estos y profundizar los conocimientos teóricos sobre el tema de investigación.

Las dislipidemias podemos clasificarla según los resultados de laboratorio y la lipoproteína que esté alterada en: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia mixta (hipercolesterolemia más hipertrigliceridemia) e hipoalfalipoproteinemia (disminución de las HDL-colesterol)².

Una de las principales causas de las dislipidemias es el sedentarismo o la falta de ejercicio, más la mala alimentación que esto conlleva; ya sea su estilo de vida ajetreado que éxito actualmente, teniendo como consecuencia la hiperlipidemia causando la muerte por alteración de los lípidos en sangre.

El tratamiento inicial en pacientes con hipercolesterolemia incluye medidas no farmacológicas: cambios de estilo de vida saludables, actividad física, pérdida de peso y evitar el consumo de tabaco; estas medidas en un rango tiempo de 3 a 6 meses. Si el

paciente no cumple las metas recomendadas, deberá iniciar terapia farmacológica principalmente con estatinas. La decisión de iniciar la medicación hipolipemiente depende de la edad del niño, la gravedad de la dislipidemia y la presencia de otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD en siglas en inglés).

Para calcular el riesgo global se debe determinar primero los factores de riesgo de cada persona por medio de la epidemiología, este cálculo es justamente necesario en la práctica diaria para entender el tipo de estrategia a seguir en pacientes que son asintomáticos o que presenten síntomas. Esto nos permite conocer el riesgo del paciente de un evento cardiovascular a 10 años. Para obtener un estimado cálculo de riesgo cardiovascular se utilizan los factores de riesgos mayores establecidos: tabaquismo, edad (mujer > 55 años y hombre > 45 años), historia de enfermedad cardiovascular prematura en familiares de primer grado (hombres < 55 años y mujeres < 65 años), hipertensión arterial sistémica (tensión arterial > 140/90), dislipidemia (C-HDL < 40 mg/dL), diabetes mellitus (debe considerarse como equivalente de enfermedad cardiovascular), clasificándose en bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo².

Para una detección temprana se recomienda realizar un perfil lipídico a partir de los 30 años; si la persona presenta factores riesgo como: historia familiar de dislipidemias o de cardiopatía precoz, enfermedades que cursen con dislipidemia, diabetes mellitus, insuficiencia renal o hepática, enfermedades metabólicas, es preferible realizar tamizaje entre los 20 y 30 años; todo niño entre los 2 y 19 años que presente obesidad, más factores de riesgo, se deberá realizar el perfil lipídico².

En el caso de la dislipidemia es necesario ampliar las conductas de diagnóstico, manejo y prevención, considerando varios aspectos novedosos, no solo en su enfoque terapéutico sino en el papel que cumplen en la aterosclerosis.

Por lo mencionado anteriormente, este trabajo está encaminado al personal de salud de primer nivel de atención y a los pacientes que presentan esta condición médica, con el fin de obtener conocimiento de lo que es y a lo que conlleva esta enfermedad y su manejo hospitalario.

1.5 Antecedentes

1.5.1 Antecedentes Históricos

Se puede observar que desde tiempos remotos la enfermedad de la hiperlipidemia se hacía presente ya en la población y se podía examinar en su estado físico a diferencia de los tiempos antigua; hoy en día contamos con una serie de tecnología avanzada que nos ayuda a detectar las enfermedades, tal como es el caso del hipercolesterolemia y a su vez brindar el tratamiento adecuado a cada paciente.

Uno de los antecedentes históricos más llamativos es el que encontramos en famoso pintor Leonardo da Vinci quien fue un célebre artista, inventor y científico italiano nacido en Italia en 1452 y muerto en Francia en 1519 a la edad de 67 años. La descripción de Leonardo da Vinci de la aterosclerosis es bien conocida. Su trabajo científico es más notable en su enfoque multilateral del problema. Sus investigaciones sobre la aterosclerosis no son una excepción.

Pues se puede examinar la pintura con el conocimiento actual que se tiene que engrosamiento de la pared arterial señaló la diferencia entre los vasos en los jóvenes y en los viejos. A medida que los vasos envejecen, sus ramas pierden su estructura y se vuelven mucho más tortuosas, lo que produce un engrosamiento de las paredes. Leonardo, sin embargo, notó que no es el espesamiento de la sangre lo que impide el flujo a través de los vasos, ya que la sangre en los vasos no se espesa, porque la sangre vieja se reemplaza continuamente con sangre nueva. Un examen clínico cuidadoso de la famosa pintura revela una mancha amarilla irregular parecida al cuero en el extremo interno del párpado superior izquierdo y una tumefacción blanda, abultada y bien delimitada en el dorso de la mano derecha debajo del dedo índice, de unos 3 cm de longitud. Una fotografía infrarroja detallada publicada en 1974 revela que la alteración de la piel amarilla era una parte integral de la pintura en el momento de su inicio. La mancha amarilla se parecía un poco a lo que luego se conoció como xantelasma. Estas lesiones cutáneas suelen ser observado en personas que padecen formas hereditarias de hiperlipidemia. La observación de xantelasma en la región ocular en asociación con lipoma subcutáneo del dorso de la mano en mujeres

de 25 a 40 años puede indicar un diagnóstico temprano del trastorno metabólico hiperlipidemia que luego puede describirse como familiar. La evidencia más fuerte es la observación de un arco corneal y, sin embargo, no se encontró en este retrato. La aparición de lipoma de xantelasma en una mujer de 25 a 30 años probablemente no sea una coincidencia. Mona Lisa murió a la edad de 37 años, pero no se pudo determinar la causa de la muerte³.

En conclusión, este retrato pintado en 1506 es probablemente la primera evidencia de hipercolesterolemia familiar (HF), que apareció mucho antes de una descripción posterior en 1852 por Addison y Gall³.

La primera evidencia sobre la existencia del colesterol ya científica se la debemos al fisiólogo y anatomista francés Poulletier de la Salle, quien en 1769 que logro aisló una sustancia de carácter "aceitoso" (según su propia definición) desde la vesícula biliar de cadáveres. Imaginamos que lo que extrajo fueron cálculos biliares y que la sustancia "aceitosa" la obtuvo al macerar y tratar de extraer de los cálculos su contenido. Quien redescubrió el colesterol años después, fue el gran químico, también francés, Michel-Eugène Chevreul (1786-1889) a quien se reconoce como el "padre" del conocimiento que actualmente tenemos sobre los lípidos en general y sobre las grasas y aceites en particular. Chevreul, en 1824, separó de la bilis humana una sustancia que identificó como "similar a una grasa" y que llamó "colesterina" (la que no era otra cosa que el colesterol). Más aún, identificó que la colesterina era el principal componente de los cálculos biliares, algo ya observado por de la Salle. La asociación del colesterol con la formación de los ateromas y con la aterosclerosis no fue sencilla, ya que debieron transcurrir muchos años más para que esta vinculación fuese aceptada por la comunidad científica y médica⁴.

1.5.2 Antecedentes Internacionales

Es de suma importancia mantenerse actualizado y tener el conocimiento necesario como esto puede llegar afectar a todas las edades ya que es una enfermedad que impacta a toda la población sin importar los años que se tenga; por ello la Sociedad Española De Neurología actualizó las recomendaciones para la prevención del ictus, tanto primaria como secundaria, en pacientes con dislipidemia. Llevando a cabo una revisión sistemática en

Pubmed evaluando los principales aspectos relacionados con el manejo de las dislipidemias en la prevención primaria y secundaria del ictus, elaborándose una serie de recomendaciones relacionadas con los mismos. Llegando a la conclusión en que la prevención primaria se recomienda determinar el riesgo vascular del paciente con el fin de definir los objetivos de LDL-C. En prevención secundaria tras un ictus de origen aterotrombótico se recomienda un objetivo de LDL-C < 55 mg/dl, mientras que en ictus isquémicos de origen no aterotrombótico, dado que su relación con dislipidemias es incierta, se establecerán los objetivos en función del grupo de riesgo vascular de cada paciente. Tanto en prevención primaria como secundaria las estatinas son los fármacos de primera elección, pudiendo asociarse ezetimiba y/o inhibidores de PCSK9 en aquellos casos que no alcancen los objetivos terapéuticos⁶.

En relación con los factores de riesgo para el desarrollo de dislipidemias en la población, podemos observar en este bosquejo que menciona uno de los factores de riesgo menos comunes o conocidos hasta a hora según el artículo ¿La exposición prolongada a PM1 está asociada con los lípidos en sangre y las dislipidemias en una población rural china?⁶

Se han realizado tantas investigaciones sobre el porqué del desarrollo de la dislipidemia y cuales factores de riesgo conllevan un aumento en esto que el artículo de Mao S. Ha demostrado que hasta la contaminación del aire está asociada con los niveles de lípidos en sangre. Sin embargo, los estudios sobre partículas ambientales a largo plazo con un diámetro aerodinámico $\leq 1 \mu\text{m}$ (PM1) la exposición en áreas de alta exposición sigue siendo limitada. Lo cual llevo a que el estudio tuviera como objetivo explorar las asociaciones entre PM a largo plazo exposición, lípidos en sangre y dislipidemias⁶.

Según Mao S, se examinaron las interacciones del sexo, la edad, el IMC y las características del estilo de vida. Los efectos estimados de PM1 fueron más fuertes en los machos que en las hembras. Las interacciones de la edad se presentaron en asociaciones entre PM1 con TC, TG y LDL-C. La asociación entre PM1 y TC entre los participantes mayores de 60 años (0,52%) fue estadísticamente superior a los <45 años (0,03%). El mayor efecto que se pudo observar del PM1 sobre TG se vio entre los participantes de 45 a 60 años en comparación con los participantes más jóvenes. Además, los efectos adversos de

PM1 sobre LDL-C estaban empeorando junto con el aumento de la edad y el IMC. Una modificación del IMC sobre los efectos de PM1 se presentó en LDL-C solamente. Los resultados también mostraron que la dieta alta en grasas puede disminuir las asociaciones de PM1 con TC y TG y una ingesta adecuada de frutas y verduras modifica las asociaciones de PM1 con TG y LDL-C⁶.

Este estudio a gran escala en poblaciones rurales chinas proporciona nueva evidencia sobre los efectos adversos para la salud del PM a largo plazo a la exposición. En general, mayor PM a largo plazo a la exposición se asocia con un aumento de TC y LDL-C, y una disminución de TG y HDL-C⁶.

Según Cardoso Castillo A, en su investigación realizada en Ecuador, lo que se buscaba era analizar la prevalencia de dislipidemias y su relación con los factores de riesgo en los jubilados/as del Club de la Edad Dorada del Hospital IESS Milagro período 2018. Utilizando una metodología cuantitativa mediante un alcance descriptivo y correlacional, con un diseño no experimental y transversal, método deductivo e inductivo, utilizando una población de 107 jubilados/as del Club la Edad Dorada y la técnica fue la encuesta. Los resultados indicaron que el 27.1% de los encuestados tienen obesidad y el 51.4% sobrepeso en distintos grados. Además, fueron diagnosticados con diabetes mellitus por un médico, el 64.5% mantiene un nivel de colesterol total alto que no es el más adecuado o deseable, mientras que el 62.6% de pacientes mostraron el colesterol HDL alto que es un factor protector, en cuanto a la presión arterial el 57.9% presentan un nivel alto. En sus hábitos alimenticios se encontró consumo de grasas, carbohidratos, en su estilo de vida consumo de alcohol y tabaco. Además, se apreció personas jubiladas que mantienen un sedentarismo, siendo este uno de los factores de riesgo para padecer dislipidemia y enfermedades cardiovasculares. Llegando a la conclusión que existe una relación estadísticamente positiva entre la prevalencia de la dislipidemia con los factores de riesgo exceptuando los sociodemográficos, demostrando alto riesgo relativo de padecer dislipidemia en adultos mayores que consumen alcohol, tabaco y grasas. También se concluyó que los factores sociodemográficos de los jubilados/as del Club de la Edad Dorada del Hospital IESS Milagro no tienen una relación con la dislipidemia; al reconocer los estilos de vida entre los jubilados/as del Club de la Edad Dorada del Hospital IESS Milagro y su asociación con la

dislipidemia, se encontró que existe una correlación entre ambas variables, las mismas que incluyen los aspectos de consumo de alcohol, consumo de tabaco y actividad física⁷.

1.6. Antecedentes Nacionales

Desde principios de 2003, un grupo liderado por el Departamento de Medicina Preventiva de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), se dio la tarea de elaborar lineamientos para el manejo de la dislipidemia siguiendo las recomendaciones de Norteamérica.

La Caja Costarricense de Seguro Social estableció varias metas para reducir el riesgo y mejorar la prestación del servicio. En primer lugar, propusieron autorizar el tratamiento de no menos del 75% de las dislipidemias detectadas y de al menos el 40% de las dislipidemias tratadas logrando las metas establecidas en los lineamientos de atención, esto a finales de 2006².

Ante la falta de información relacionada con el tema de manejo de dislipidemias, nace la necesidad de conocer un poco más sobre el manejo moderno y adecuado; en estudios nacionales que permitan abarcar de manera adecuada al paciente.

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

Según la Organización Mundial de la Salud define la salud como “un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades”⁷.

2.1 Definición y Fisiopatología de la Dislipidemia

Las dislipidemias o hiperlipidemias son trastornos en los lípidos en sangre, caracterizados por un aumento en el colesterol o hipercolesterolemia y un incremento en la concentración de triglicéridos (TG),

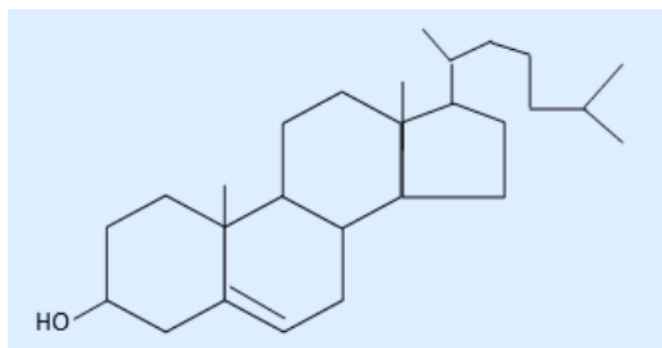
“Estos últimos son producidos en el intestino y en hígado a partir de moléculas de grasa más pequeñas, algunos otros ácidos grasos son producidos por el propio organismo y otros de alimentos”⁸.

2.2 Colesterol

El colesterol es una molécula lipídica que se encuentra exclusivamente en animales y humanos, aunque todos los organismos vivos contienen diferentes tipos de esteroides. El colesterol es un alcohol sólido de alto peso molecular y su estructura principal es el ciclopentanoperhidrofenantreno, una molécula tetracíclica de 17 carbonos. A partir de esta molécula base, se agregan un grupo hidroxilo polar y 10 carbonos para hacer una molécula con 27 carbonos y un grupo hidroxilo polar en su átomo de carbono número 3.

Figura1: Molécula del colesterol

Ilustración 1 Molécula del colesterol



Fuente: Imagen tomada a partir de la referencia⁹.

El componente fundamental del colesterol y los triglicéridos es el agua, por ende estos no pueden andar libre por la sangre, para estas poder circular libre por la sangre debe de unirse a proteínas, formando lipoproteínas las cuales son partículas complejas, que varían según su composición, tamaño y densidad, pero todas ellas se presentan como microemulsiones. Estas se clasifican en seis tipos principales según su función de:

1) su densidad, que está inversamente relacionada con su tamaño y que viene determinada por la índice proteína/grasa, reflejando una mayor proporción del centro lipídico no polar en las de baja densidad y de las proteínas de superficie en las de alta.

2) su composición en triglicéridos, colesterol, fosfolípidos y proteínas, y

3) su misión es transportar lípidos a las células, para el almacenamiento u obtención de energía para la síntesis de prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos y leucotrienos. Su papel metabólico es la causa de su diferente potencial aterógeno. Los seis tipos de lipoproteínas son los quilomicrones, las lipoproteínas de densidad muy baja (VLDL), intermedia (IDL), baja (LDL) o alta (HDL), y la lipoproteína a o Lp(a)¹⁰.

Tabla 1. Molécula del colesterol

Características	Quilomicrón	VLDL	IDL	LDL	HDL	HDL2	HDL3	Lp (a)
Densidad (g/ml)	<0.95	0.95-1006	1006-1019	1019-1063	1063-1210	1063-1125	1125-1210	1040-1090
Movilidad electroforética	Residuos en origen	Pre-β	Pre-β a β (Pre-β lenta)	β	α	α	α	Pre-β lenta
Diámetro (nm)	75-120	30-80	25-35	18-25	5-12	9-12	5-9	25-30
P. molecular	50-1 000x106	10-80x106	5-10x106	2 300 000		360 000	175 000	±2 800 000
Origen	Intestino	Hígado e intestino	Circulación, secundaria a metabolismo de otras lipoproteínas Hígado	Hígado	Hígado e intestino	Hígado e intestino	Hígado e intestino	
Papel fisiológico	Transporte de Tg dietéticos	Transporte de Tg endógenos	Precursor de LDL	Principal transportadora del colesterol	Transporte invertido del colesterol			
Aterogenicidad relativa	0	+	+++	++++	Negativamente correlacionada con la aterosclerosis	Negativamente correlacionada con la aterosclerosis	Negativamente correlacionada con la aterosclerosis	
Composición (%) Tg	90	60	40	10	5	5	3	
Colesterol	5	10	30	50	20	22	17	
Fosfolípidos	3	18	20	15	25	33	35	
Proteínas	2	10	10	25	50	40	55	
Ratio Lípido/proteína	99/1	99/10	85/15	80/20	±50/50	±50/50	±50/50	
Principales apoproteínas	A-I A-IV B-48 C-I C-II C-III E	B-100 C-I C-II C-III E	B-100 E	B-100	A-I A-II C-I C-II C-III E			Apo (a)

Fuente: Imagen tomada de la referencia ¹⁰.

Los quilomicrones son las lipoproteínas más ricas en lípidos y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que son partículas ricas en triglicéridos (60%), muy poco densas y heterogéneas, que son sintetizadas por el hígado para el transporte endógeno de triglicéridos y colesterol. Las VLDL pequeñas o remanentes, de gran potencial aterógeno, se forman después de la hidrólisis de los triglicéridos por la lipoproteína lipasa. Habitualmente, estas partículas intermedias, remanentes de las VLDL, o lipoproteína de densidad intermedia (IDL), son captadas por los receptores hepáticos o convertidos en LDL. Las partículas grandes, o VLDL flotantes, se cree que no tienen capacidad aterógena. Las dietas vegetarianas y los estrógenos aumentan la formación de estas partículas grandes. Aproximadamente el 50% de las partículas remanentes pierde Apo E y Apo C y se convierte en LDL¹⁰.

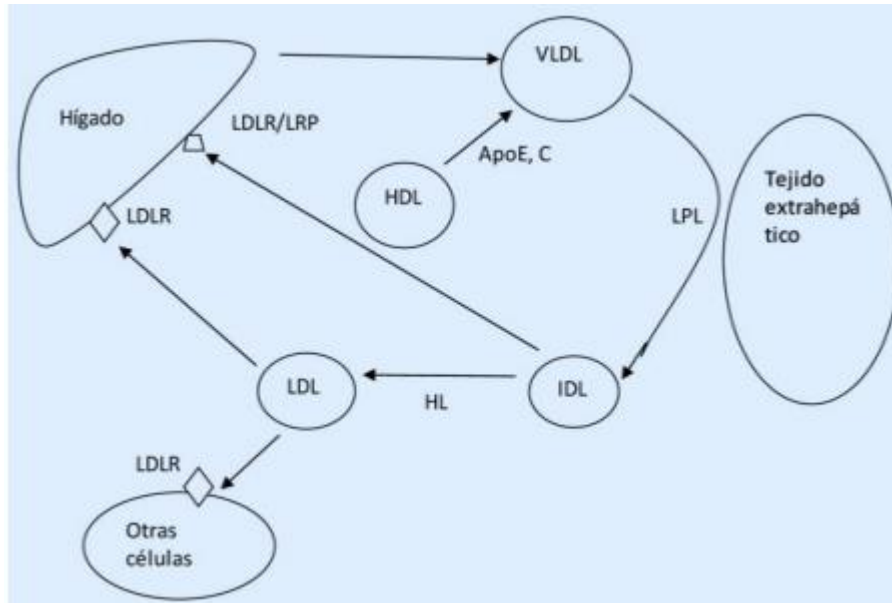
Las **lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)** se sintetizan en el hígado, desde donde se secretan continuamente. En su composición predomina el TG, formando el centro hidrofóbico del grano. Este TG hepático proviene de tres fuentes:

1. Captación de ácidos grasos libres circulantes producto de la lipólisis en el tejido adiposo.
2. Captación de remanentes de VLDL y de quilomicrones, con su contenido residual de TG.
3. Síntesis hepática de ácidos grasos (lipogénesis).

En general, hay dos tipos de VLDL: VLDL1, una partícula grande rica en TG; y VLDL2, partículas más pequeñas con menor contenido de TG. Se cree que VLDL1 es más aterogénico que VLDL2 porque aumenta los niveles de partículas LDL pequeñas y densas y reduce el colesterol HDL y las partículas HDL.

Las VLDL secretadas por los hepatocitos son hidrolizadas por la enzima lipoproteinlipasa (LPL) en el corazón, musculo esquelético y el tejido adiposo para liberar ácidos grasos y glicerol. Esta hidrólisis deja una partícula llamada Lipoproteína de Densidad Intermedia, esta partícula tiene dos propósitos: captación en el hígado o conversión a LDL a través de la acción de la lipasa hepática. LDL es absorbida principalmente por LDL en el hígado, aunque también es absorbida por otras células, incluidos macrófagos⁹.

Ilustración 2. Metabolismo de la VLDL y la LDL



Fuente: imagen tomada a partir de la referencia⁹. “La VLDL es producida en el hígado a partir de lípidos endógenos. A nivel extrahepático es hidrolizada por la LPL, originando una partícula remanente denominada IDL, la cual puede ser captada a nivel hepático o transformarse en LDL”.

Las **lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)** se forman a partir de la desintegración de las VLDL y son precursoras de las LDL. Contienen cantidades apreciables de triglicéridos (40%), y ésteres de colesterol (30%), en su centro y Apo E. Tienen un gran potencial aterógeno relativo y sus concentraciones altas han sido relacionadas directamente con la progresión de la lesión aterosclerótica y posterior patología coronaria. Al igual que los remanentes de VLDL, para su determinación se requiere ultracentrifugación de gradiente de densidad, el cual no se encuentra disponible en muchos laboratorios. Contienen abundantes ésteres de colesterol en su centro (50%) y son las transportadoras de éste en la sangre; por tanto, los niveles de colesterol total y LDL están estrechamente relacionados. El 95% de las apolipoproteínas en las LDL corresponde a apo B-100, conocida como Apo B. Después de la formación de las LDL por el catabolismo de las VLDL, alrededor del 60% es captado por receptores hepáticos,

suprarrenales y de otros tejidos. El resto es catabolizado siguiendo un patrón no mediado por receptores. Tanto el número como la actividad de estos receptores son el principal determinante de los niveles de LDL en sangre. La escasez o ausencia de receptores de LDL da lugar a un defecto en su metabolismo, al tener que utilizar éste la vía metabólica alternativa¹⁰.

El cuerpo regula los niveles de lipoproteínas aumentando o disminuyendo la síntesis de estas, al igual que pueden regular la velocidad con la que entran y se retiran de la sangre.

Los niveles de colesterol y triglicéridos varían de un día a otro. De una medición a otra, los niveles de colesterol pueden variar alrededor de un 10%, y los niveles de triglicéridos pueden variar hasta un 25%¹¹.

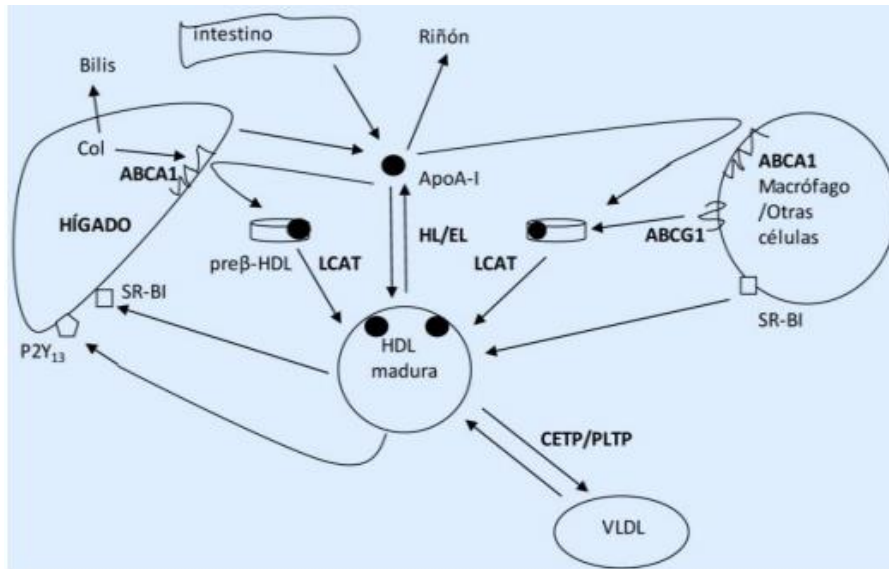
Las **lipoproteínas de baja densidad (LDL)** son partículas heterogéneas en tamaño, densidad y componentes lipídicos, identificándose dos subclases. El fenotipo A, que son partículas grandes, no se asocia con riesgo de enfermedad cardiaca coronaria (ECC). Por el contrario el fenotipo B, observado en el 30% de la población general, son partículas pequeñas, densas, ricas en triglicéridos y pobres en colesterol, que pueden ser oxidadas y englobadas por las células endoteliales y macrófagos de la pared arterial, produciéndose así los primeros estadios de la aterosclerosis; son, por tanto, predictoras de riesgo de ECC en varones y mujeres¹⁰.

Las **lipoproteínas de alta densidad (HDL)** son las lipoproteínas con un mayor contenido de proteínas, 50%. Son secretadas como quilomicrones y como VLDL y también independientemente, como precursoras de HDL. Las HDL transportan el colesterol de los tejidos al hígado para su catabolismo y excreción. Los altos niveles de HDL se asocian a bajos niveles de quilomicrones, remanentes de VLDL y LDL pequeñas o densas, siendo por tanto un importante factor reductor de potencial aterógeno. Los HDL se clasifican en 5 subgrupos los cuales cumplen funciones diferentes HDL_{2b}, HDL_{2a}, HDL_{3a}, HDL_{3b} y HDL_{3c}. Las propiedades cardioprotectoras difieren según el subgrupo HDL₂ tiene un fuerte efecto cardioprotector, mientras que el efecto de la HDL₃ en este sentido es menor. Además, el HDL inhibe la oxidación del LDL y la expresión de las moléculas lo cual no permite la

adhesión celular y la salida de monocitos, y puede reducir el riesgo de trombosis por inhibición de la activación y la agregación plaquetaria¹⁰.

La ApoA-I es producida por el hígado y el intestino y adquiere colesterol y fosfolípidos del hígado y de otras células periféricas, incluyendo a los macrófagos, por medio de ABCA1, para originar las partículas discoidales de HDL naciente. La ApoA-I que no es lipídada es eliminada por el riñón. El eflujo de colesterol desde el macrófago y otras células a la HDL es promovido mediante ABCG1 y SR-BI. El colesterol libre es esterificado por la LCAT (del inglés “lecithin-cholesterol acyltransferase”), originando partículas esféricas de HDL madura. La enzima PLTP (del inglés “phospholipid transfer protein”) transfiere fosfolípidos desde VLDL hasta HDL, aportando los fosfolípidos para la reacción de la LCAT. Las partículas maduras de HDL pueden disminuir de tamaño y liberar ApoA-I mediante las reacciones de las enzimas lipasa hepática (HL) y lipasa endotelial (EL). Mediante la CETP (del inglés “cholesteryl ester transfer protein”) se transfiere colesterol esterificado desde la HDL madura hacia la VLDL y se obtienen triglicéridos de esta partícula. A nivel hepático el colesterol libre y esterificado es tomado de la HDL mediante SR-BI (del inglés “scavenger receptor class B type I”). La partícula puede también ser endocitada por medio del receptor P2Y13. El colesterol hepático puede ser reciclado mediante la vía ABCA1, secretado en la bilis como colesterol libre o como ácido biliar⁹.

Ilustración 3. Metabolismo de la HDL



Fuente: imagen tomada a partir de la referencia⁹.

La **Lp(a)** es una lipoproteína compuesta por una partícula de LDL unida por un enlace disulfuro a una larga glucoproteína polimorfa, la apo (a), que se encuentra en cantidades variables en el plasma. Su gen se puede encontrar en el cromosoma 6 y unido al gen del plasminógeno. Esta lipoproteína se considera como un factor de riesgo independiente en el desarrollo de aterosclerosis, trombosis y enfermedad cardiovascular (ECV) prematura.

Las **apoproteínas**, componentes proteicos de las lipoproteínas, se denominan, según la terminología de Alaupovic: A-I, A-II, A-IV, B-48, B-100, C-I, C-II, C-III, D, E-II, E-III y E-IV. Las apoproteínas A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II y C-III poseen regiones helicoidales anfipáticas repetidas y derivan de una familia multigénica en la que las regiones codificadoras constan de repeticiones de 11 codones, lo que indica que estos genes se desarrollan a partir de duplicaciones de un gen esencial. Las apoproteínas B (B-100 y B-48), que son con mucho las más largas, son producto de un gen singular y deben su lipofilia en gran parte a elongaciones de residuos de aminoácidos hidrófobos y estructura anfipática β . La apo B-100 es un polipéptido simple de unos 4 500 aminoácidos, producto de la traducción completa del gen de la apo B, mientras que la apo B-48 resulta de una modificación postranscripción del ARN mensajero y contiene 2 151 aminoácidos, correspondiéndose con la porción

aminoterminal de la B-100 Las apo C-I, C-II y C-III se asocian a las distintas lipoproteínas, presentando esta última al menos tres variedades polimorfas, debido a su contenido en ácido siálico, con función metabólica desconocida. La apo D, perteneciente a la familia génica de la α_2 -globulina, que incluye la proteína transportadora del retinol y la proteína transportadora de los ésteres de colesterol (PTEC), también contiene muchos residuos de aminoácidos no polares, con relativa baja afinidad por las lipoproteínas, y puede ser disociada por procedimientos tales como la ultracentrifugación. La apo E es un constituyente de los quilomicrones, los VLDL y los HDL. Está presente en varios polimorfismos, diferenciados en su composición de aminoácidos¹⁰.

2.3 METABOLISMO

La lipoproteína lipasa y la lipasa hepática son miembros de una familia multigénica, que incluye la lipasa pancreática. La lipoproteína lipasa es formada en múltiples tejidos, pero principalmente en el tejido adiposo y el músculo estriado. Es necesaria para una adecuada hidrólisis de los triglicéridos en los quilomicrones y en las partículas de VLDL. Su acción requiere la presencia de un activador proteico en la superficie de las lipoproteínas, la apo C-II. En el tejido adiposo, la actividad enzimática es inducida por la insulina y es alta en condiciones anabólicas. En el músculo, especialmente en el músculo rojo estriado y en el músculo cardíaco, la actividad se mantiene alta o se incrementa en condiciones catabólicas. Estos cambios en su actividad contribuyen en la fase posprandial al almacenamiento de triglicéridos en el tejido adiposo y en la fase postabsortiva, a su aporte a la contracción muscular¹⁰.

La lipasa hepática es sintetizada en los hepatocitos y transportada a las células endoteliales hepáticas y, quizás, a las células endoteliales de las glándulas suprarrenales y de las gónadas. Su función es menos definida que la de la lipoproteína lipasa, pero parece participar en la lipólisis de VLDL e IDL durante y después de la formación de las LDL, y en la hidrólisis de los fosfolípidos

y triglicéridos en las HDL. Su actividad es incrementada por los andrógenos y reducida por los estrógenos. La lecitina colesterol aciltransferasa es responsable de la síntesis de la mayoría de los ésteres de colesterol en las lipoproteínas plasmáticas. Es sintetizada en los hepatocitos y secretada a la sangre, donde actúa sobre las HDL para esterificar el colesterol con los ácidos grasos residuales de la fosfatidil colina. El receptor de lipoproteínas mejor definido es el de las LDL, que participa en la endocitosis de las partículas que contienen apo B-100. Como otros receptores, es una proteína transmembrana. Las partículas lipoproteicas se unen al receptor por medio de la apo B-100 o la apo E. El número de receptores de LDL en las células está regulado por la disponibilidad de colesterol. La liberación de colesterol no esterificado por los lisosomas conduce a una regulación a la baja de los receptores de LDL y también inhibe la β -hidroxi- β -metilglutaril CoA reductasa, principal limitación enzimática de la biosíntesis del colesterol. Estos hechos contribuyen a mantener las concentraciones de colesterol intracelular en límites estrechos. En el catabolismo terminal de los quilomicrones parcialmente degradados también parece intervenir un proceso de endocitosis dependiente de receptor. Este receptor parece que se une a la apo E, pero no a la apo B-48. Las partículas de HDL se unen con alta afinidad a lugares en la superficie celular. Esta unión parece estar regulada por las concentraciones de colesterol intracelular y mediado por una proteína específica en la membrana plasmática, probablemente sin influencia en un patrón director del catabolismo lisosómico de las partículas de HDL¹⁰.

El colesterol tiene dos vías metabólicas principales que son la vía endógena y la vía exógena:

En la vía exógena, el colesterol y los TG provenientes de la dieta ingresan al enterocito y el transporte activo del colesterol, es mediado por la proteína NP CL 1L (molécula que es inhibida por el ezetimiba).

Los lípidos dietarios son ingresados al cuerpo y forman quilomicrones que, son transportados por los conductos linfáticos a la circulación sistémica. En los capilares, mediante la lipoproteína lipasa endotelial, los quilomicrones entregan los ácidos grasos a los tejidos como el músculo y la grasa. Los quilomicrones, luego de hacer esta distribución de ácidos

grasos libres forman los remanentes de quilomicrones e ingresan al hígado mediante el receptor de cLDL¹².

En la vía endógena, el hígado produce cVLDL para la entrega de ácidos grasos al cuerpo y posteriormente se convierte a colesterol de densidad intermedia [o también IDL (cIDL)] y luego a cLDL, para ser reciclado nuevamente en el hígado. El cLDL ingresa al hígado mediante endocitosis mediada por el receptor de cLDL (LDL-R). La unión al LDL-R depende de que la apoproteína apoB-100 sea funcional en la molécula del cLDL. Si hay alteraciones en el LDL-R o en la apoB-100 se produce hipercolesterolemia familiar (HF)¹².

Adicionalmente, existe una proteína llamada proteína adaptadora del LDL-R (LDL-RAP1); esta proteína permite que se induzca la endocitosis mediada por clatrina del complejo LDL-R/cLDL. Aunque es infrecuente, las mutaciones en LDL-RAP1 también pueden producir HF¹².

Una vez ingresado al hepatocito, el LDL-R se recicla y emerge nuevamente. Este proceso se presenta aproximadamente 150 veces por día, y es regulado por la proconvertasa de subtilixina kexina tipo 9 (PCSK9).

Esta proteína es secretada por el hígado, se une al LDL-R y una vez se endocita el LDL-R/cLDL, impide el reciclaje del LDL-R a la superficie. Las mutaciones con ganancia de la función de la PCSK9 producen HF y, las mutaciones con pérdida de su función producen niveles de cLDL bajos, y se asocian con bajo riesgo cardiovascular (RCDV)¹².

Existen 4 tipos de dislipidemias desde el punto de vista clínico: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia mixta y cHDL bajo. Las causas de estos 4 tipos de dislipidemias pueden ser primarias o por causas genéticas o secundarias a enfermedades sistémicas¹².

2.4 Epidemiología

“Las dislipidemias constituyen uno de los principales factores de riesgo cardiovascular debido a su papel en el desarrollo de la aterosclerosis, primera causa de mortalidad en el mundo y asiento fisiopatológico de las enfermedades isquémicas del corazón y cerebrovasculares”¹³.

Debido a su alta prevalencia es uno de los focos de acción principales en el control clínico metabólico de la población susceptible, incluyendo individuos aparentemente sanos.

2.5 Diagnóstico de las dislipidemias

Para realizar el diagnóstico de una dislipidemia se deben seguir los siguientes pasos: Identificar la población en riesgo, diagnóstico por laboratorio, clasificación de la dislipidemia y estratificación del riesgo coronario.

Tradicionalmente, las muestras de sangre para los análisis lipídicos se han tomado en ayunas. Tal como se ha demostrado recientemente, las muestras tomadas en ayunas o fuera del ayuno dan resultados similares de CT, cLDL y cHDL.

El tamizaje o screening de dislipidemia fue recomendado por la Academia Americana de Pediatría (AAP) en el año 2008, para los niños a partir de los dos y antes de los diez años, de edad, pertenecientes a grupos de riesgo. No es recomendable antes de los dos años, puesto que en lactantes existe alta variabilidad en las concentraciones de lípidos¹⁴.

Ilustración 4. Recomendaciones de tamizaje de dislipidemias

Niños mayores de 2 años y antes de los 10 años, con:
A. Historia familiar de dislipidemia
B. Historia familiar de ECV precoz: infarto miocárdico, accidentes vasculares encefálicos o trombosis (< 55 años en hombres y < 65 años en mujeres)
C. Historia familiar desconocida o negativa en niños con:
- Obesidad
- HTA, Diabetes Mellitus, enfermedad renal crónica u otras condiciones que favorezcan dislipidemias
- Hábito tabáquico, consumo de alcohol (adolescencia)

Adaptado de (60). ECV=Enfermedad cardiovascular.

Fuente: Imagen tomada a partir de la referencia¹⁴

La toma de muestra para el estudio de lípidos se debe efectuar respetando el ayuno de entre 8 y 12 h, evitando a su vez el ayuno excesivo. El diagnóstico se realiza con dos perfiles en rango alto para CT, C-LDL, TG o en rango bajo para C-HDL.

Tabla 2. Concentraciones plasmáticas de lípidos aceptables, limítrofes y anormales para niños y adolescentes

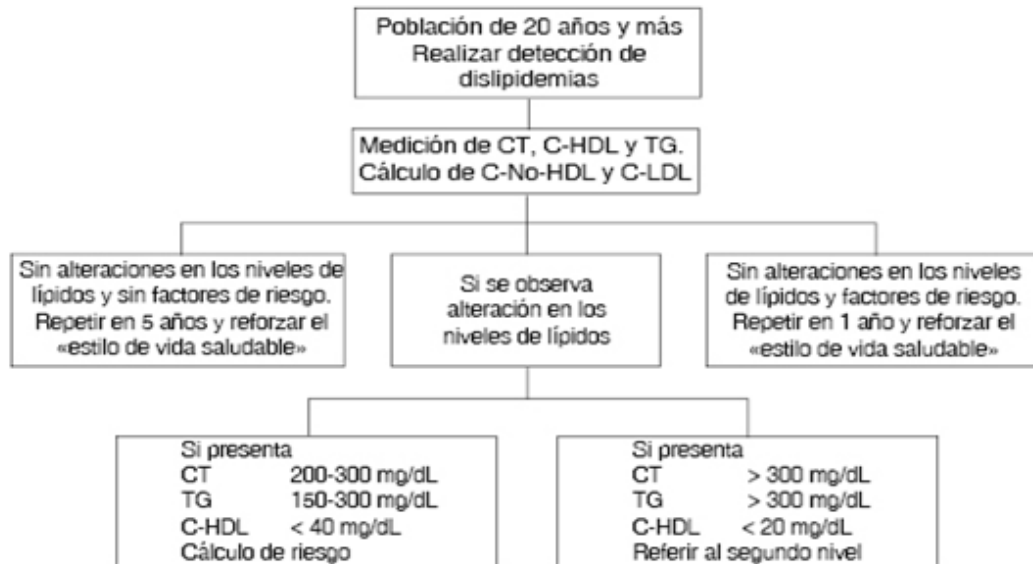
COMPONENTES DEL PERFIL DE LÍPIDOS	NIVELES ACEPTABLES	LÍMITE	Alto
Colesterol total	< 170 mg/dl	170-199 mg/dl	≥ 200 mg/dl
LDL colesterol	< 110 mg/dl	110-129 mg/dl	≥ 130 mg/dl
HDL colesterol	> 45 mg/dl	40-45 mg/dl	< 40 mg/dl
Triglicéridos en menores de 10 años	< 75 mg/dl	75/99 mg/dl	≥ 100 mg/dl

Triglicéridos de 10-19 años	< 90 mg/dl	90-129 mg/dl	<115 mg/dl
-----------------------------	------------	--------------	------------

Fuente: elaboración propia a partir de la referencia¹⁵.

A toda persona mayor de 20 años, se le debe realizar una prueba de detección. Para el diagnóstico, la medición del perfil de lípidos y cálculo de lipoproteínas (CT, C-HDL, C-LDL, C-No-HDL y TG) en sangre, debe realizarse a través de un método estandarizado. En personas sin factores de riesgo cardiovascular y en quienes la medición de los lípidos se encuentre en las concentraciones recomendadas, se realizará la repetición de la medición cada cinco años. En personas con factores de riesgo, antecedentes familiares de trastornos de los lípidos; diabetes, hipertensión arterial o enfermedad cardiovascular manifiesta, se debe realizar a partir de los 20 años, y con una periodicidad anual o bianual de acuerdo con el criterio del profesional de la salud¹⁶

Ilustración 5. Detección de las dislipidemias en adultos



Fuente: imagen tomada de la referencia¹⁶.

Tabla 3. Rangos de los valores de la clasificación de dislipidemias

Clasificación del colesterol total, HDL, LDL y TG del adulto		
LDL colesterol (mg/dl)	Óptimo	< 100 mg/dl
	Cercano al óptimo	100-129 mg/dl
	Limítrofe alto	130-159 mg/dl
	Alto	160-189 mg/dl
	Muy alto	≥ 190 mg/dl
Colesterol total	Deseable	< 200 mg/dl
	Limítrofe alto	200-239
	Alto	≥ 240 mg/dl
HDL-colesterol	Bajo	< 40mg/dl
	Alto	> 60 mg/dl
Triglicéridos	Normal	< 150 mg/dl
	Limítrofe alto	150-199 mg/dl
	Alto	200-499 mg/dl
	Muy alto	> 500 mg/dl

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia².

El diagnóstico de dislipidemia se basa en la interpretación de los perfiles lipídicos. Según ATP III, el LDL-C se define como óptimo cuando es <100 mg/dL, subóptimo en el rango de 100-129, pico en el rango de 130-159, alto en alrededor de 160-180 y muy alto cuando es ≥190. El HDL-C bajo se presenta si es < 40 mg/dL y los triglicéridos se

consideran elevados cuando son > 200 mg/dL. La dislipidemia mixta se diagnostica cuando existe hipercolesterolemia con hipertrigliceridemia. En la mayoría de los casos, no es necesario realizar el perfil lipídico en ayunas (esta condición es necesaria en casos de hipertrigliceridemia). Actualmente se propone que si no se realizan perfiles lipídicos en ayunas y los triglicéridos reportan un valor ≥ 400 mg/dL, se debe repetir este perfil. Además, se sugiere que la utilidad de los perfiles de lípidos durante el período sin ayuno puede predecir mejor el RCDV de un individuo. Otra prueba recomendada es el cálculo del colesterol no HDL (calculado a partir de la diferencia entre colesterol total, y HDL-C). Este cálculo incluye el resto de LDL-C, IDL-C, VLDL-C y VLDL-C¹⁷.

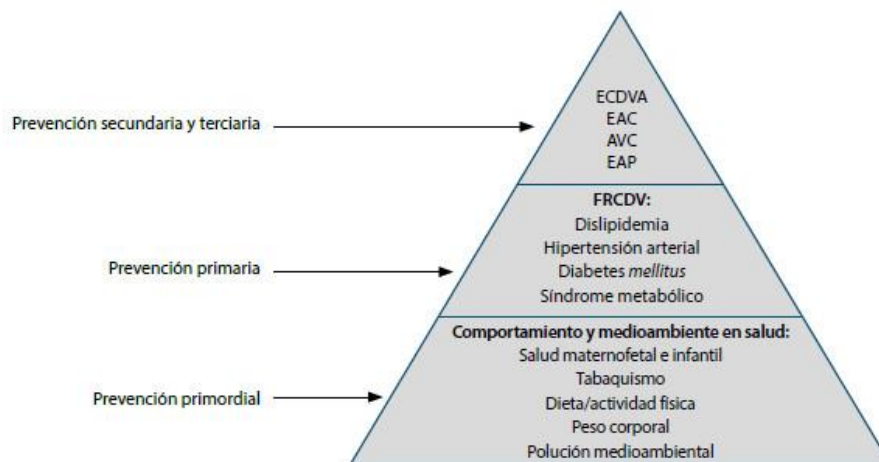
La mayoría de las guías internacionales recomiendan un indicador probabilístico, incluido el tradicional FRCDV (Factores de Riesgo Cardiovascular), para poder estimar el riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos. Si bien esta puede ser una estrategia realista, que permite estimaciones cuantitativas de riesgo de 10 años y hasta 30 años, es importante tener en cuenta sus limitaciones, por ejemplo, la imprecisión implica aplicar escalas de modelos de riesgo a una población individual que puede, en muchos casos, subestimar el riesgo individual. Además, la precisión y la capacidad práctica de la mayoría de las escalas no han sido validadas en el futuro para reducir los eventos cardiovasculares. Dadas estas consideraciones, existen escalas como: SCORE (Systematic Coronary Risk Assessment) o calculadora de riesgo (American College of Cardiology ASCVD Risk Estimator) para estimar el cálculo de riesgo¹⁷.

ECDV sigue siendo la causa número uno de muertes en todo el mundo, causando más muertes que todas las formas de cáncer combinadas y todas las enfermedades del tracto respiratorio inferior. La enfermedad de las arterias coronarias a menudo se considera la principal causa de muerte por ECDV. El panorama es tan sombrío que se han implementado muchas estrategias e iniciativas con el objetivo de reducir la carga global de ECDV. Las intervenciones universales para la prevención se han resumido en tres grandes grupos:

El primero de ellos son las intervenciones enfocadas en reducir la frecuencia de factores de riesgo para ECDV en la población general (teniendo en cuenta también que, un número importante de eventos cardiovasculares ocurren en poblaciones

denominadas de “bajo riesgo”) estas intervenciones poblacionales se han dirigido al cese del consumo de tabaco, la modificación en los niveles de presión arterial y de colesterol, por medio de programas nacionales enfocados en la reducción del consumo de sal y grasas saturadas, sumado al incremento en la actividad física (intervenciones no farmacológicas) haciendo énfasis en estilos de vida saludables. En este sentido, la prevención de ECDV se puede clasificar en 4 grandes categorías: primordial, primaria, secundaria, y terciaria. La prevención primordial se refiere al hecho de lograr un estado de salud que evite el desarrollo de factores de riesgo para ECDV (teniendo en cuenta que la oportunidad para el impacto y el beneficio social es mayor si se preserva este “tiempo cero” antes de que se desarrolle la enfermedad), lo anterior requiere, evidentemente, estrategias basadas en la población y la colaboración de todo el sistema de salud. La prevención primaria se refiere a la modificación de factores de riesgo asociados con el desarrollo de ECDV; la prevención secundaria se refiere al control de la progresión de la ECDV (una vez está presente); y la prevención terciaria “mitiga” las consecuencias de la ECDV avanzada sobre el estado funcional y la calidad de vida¹⁷.

Ilustración 6 *Prevención de la Enfermedad Cardiovascular*



Fuente: Imagen tomada a partir de la referencia¹⁷.

El segundo grupo, son las intervenciones en individuos catalogados como de “alto riesgo para ECDV”; en los cuales un rubro importante de los presupuestos

nacionales en salud se dirige para la prevención y atención primaria, en especial en la identificación y evaluación temprana de dichos individuos¹⁷.

El tercer grupo son las intervenciones para la prevención secundaria en personas con ECDV ya establecida, en estas se incluyen la modificación del nivel de lípidos y de otros factores de RCDV potencialmente modificables¹⁷.

La ECDV tiene una etiología multifactorial; se cree que los FRCDV clásicos, como la edad, el sexo, el tabaquismo, la presión arterial, los niveles altos de TC y los niveles bajos de HDL-C, son consistentes en todas las poblaciones estudiadas¹⁷.

Riesgo cardiovascular residual (RCDV): durante las últimas décadas, se ha podido demostrar que existe una relación directa entre los niveles de cLDL y ECDV (cLDL elevado se asocia con un mayor riesgo de ECDV, y niveles reducidos de cLDL se asocian con un mayor riesgo de menor riesgo); demostrar plausibilidad biológica y gradientes, cronología, especificidad, fuerza de asociación, consistencia y coherencia indicativa, por lo tanto, relaciones causales existentes entre cLDL y ECDV. Con el tiempo, el tratamiento de la dislipidemia y especialmente del hipercolesterolemia se ha convertido en una estrategia fundamental en la prevención del ECDV. Varias guías de manejo recomiendan reducir los niveles de LDL-C como objetivo principal, y esta estrategia se basa en el manejo de estatinas. Sin embargo, a pesar del tratamiento con este fármaco, el RCDV sigue siendo alto y este riesgo se denomina RCDVR.

El RCDVR como el riesgo residual de eventos vasculares incidentes; o la progresión de un daño vascular establecido persistentemente, en pacientes tratados bajo una recomendación actual basada en la evidencia, incluyendo factores de riesgo establecidos como dislipidemia, HA, hiperglucemia, inflamación, estilos de vida no saludables, y nuevos factores de riesgo o emergentes¹⁷.

Está claro que el objetivo inicial del control del perfil lipídico debe basarse en el riesgo basal del paciente, aplicando diferentes escalas de riesgo (idealmente ajustándose a la población específica). Una vez que se ha establecido el riesgo, el LDL-C debe ser el objetivo principal de manejo (<55, <70, <100, <130 mg/dL) o reducirse en un 30 % a 50 %

o >50 % del nivel inicial de LDL -C (con tratamiento con estatinas de intensidad moderada o alta, respectivamente). El tratamiento hipolipemiante de elección para reducir el LDL-C es una estatina¹⁷.

2.6 Clasificación de las dislipidemias

Las dislipidemias se clasifican según perfil lipídico y según etiología. Actualmente la clasificación etiológica es la de mayor utilidad, según esta clasificación podemos diferenciar entre dislipidemias primarias y secundarias, siendo las primarias de un origen en el que predominan las causas genéticas y las secundarias de un origen en el que predominan los factores ambientales u otros trastornos o enfermedades.

Según perfil lipídico, de acuerdo con la lipoproteína que está afectada y los resultados de laboratorios; las dislipidemias las podemos clasificar de la siguiente manera:

- Hipercolesterolemia: aumento de solo colesterol
- Hipertrigliceridemia: aumento de sólo TG
- Dislipidemia mixta: aumento de colesterol y TG
- Hipoalfalipoproteinemia: aumento del HDL-colesterol; que a su vez se clasifican en primarias o familiares, secundaria a factores ambientales o en enfermedades asociadas.

Para determinar una dislipidemia familiar, requerimos de al menos 2 de los siguientes criterios:

- Historia familiar de dislipidemias en primera generación (padres, hermanos o hijos),
- Historia familiar y/o personal de cardiopatía precoz en primera generación: masculino mayor de 55 años o femenina menor de 65 de años,
- Nivel de dislipidemia: este generalmente se duplica o se triplican los valores normales,
- Signos físicos: no son patognomónicos, sin embargo, debemos buscarlos, los cuales son: arco corneal, xantomas tuberosos y eruptivos, xantelasmas, estriata palmaris,
- Poca respuesta al tratamiento farmacológico.

2.7 Causas primarias de las dislipidemias

2.7.1 Hipercolesterolemia Primaria

Una de las principales causas si no que la primera causa de de hipercolesterolemia primaria es el hipercolesterolemia familiar ya que se transmite de forma autosómica dominante, y la causa más frecuente son mutaciones en el gen que codifica los receptores para la LDL (RLDL) Se han identificado hasta el momento más de 860 mutaciones, de las cuales un 15% corresponde a grandes deleciones o inserciones, mientras que el 85% restante a pequeñas mutaciones. Mientras que es menos frecuente por mutaciones en el gen de la apolipoproteína B100 (ApoB 100), que se localiza en el brazo corto del cromosoma. Representa entre el 5 al 10% de los casos con hipercolesterolemia familiar. Las mutaciones en este gen producen una proteína con una capacidad de unión al RLDL limitada, lo que conduce a un incremento del cLDL¹⁸.

Se han descriptos distintos defectos que abarcan alteraciones en el transporte del receptor desde el retículo endoplásmico hasta el aparato de Golgi, en el reciclado del receptor, en la capacidad de unión a LDL, en la internalización del complejo receptor-ligando e inclusive ausencia total del receptor. En la forma homocigota, los valores de colesterol total pueden superar los 1000 mg/dl. Por otro lado, la forma heterocigota cursa con valores de colesterol total de alrededor de 500 mg/dl y los síntomas y signos que presentan estos pacientes dependen de la edad.

Se estima que puede haber entre 14 y 34 millones de casos de HF en el mundo y que menos del 10% están diagnosticados y tan solo 5% de ellos son tratados de manera adecuada¹⁸.

La hipercolesterolemia primaria se clasifica en dos grupos muy importantes que siendo la primera clasificación en Hipercolesterolemia pura (fenotipo IIa), que esta a su vez se divide en dos subgrupos Hipercolesterolemia familiar homocigota y Hipercolesterolemia familiar heterocigota, y la segunda clasificacion de hipercolesterolemia siendo esta Dislipidemiamixta (fenotipoIIb), subdividiendose esta tambien en Dislipidemia familiar combinada y en Disbetalipoproteinemia familiar o hiperlipoproteinemia tipo III o de beta ancha.

2.7.1.1 Hipercolesterolemia pura (fenotipo IIa):

Existe un aumento del colesterol total (CT) y cLDL. Por su mecanismo de transmisión puede clasificarse a su vez en heterocigota y homocigota¹⁹.

- **Hipercolesterolemia familiar homocigota:** la incidencia es de 1 caso por 1.000.000 de habitantes. Se caracteriza por una concentración plasmática de colesterol total de 600-1000 mg/dl desde el nacimiento. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son los xantomas (depósitos de colesterol en tendones, piel y tubérculos) y el arco corneal, que pueden aparecer en la primera década. Puede provocar estenosis de la válvula aórtica y la muerte antes de los 30 años por un ataque al corazón, lo cual era común antes de los nuevos tratamientos.
- **Hipercolesterolemia familiar heterocigota:** Al menos el 50% de la familia puede estar presente desde el nacimiento. Los niveles plasmáticos de LDL y Ct pueden ser > 250 y 300 mg/dL, respectivamente. Pueden presentarse xantomas, siendo el sitio más frecuente el tendón de Aquiles y los extensores, y son específicos y patognomónicos de esta enfermedad. Los xantelasma son depósitos de colesterol en los párpados, suelen ser planos y anaranjados, no son patognomónicos.

2.7.1.2 Dislipidemia mixta (fenotipo IIb):

Los niveles de colesterol total y triglicéridos en plasma aumentan y se clasifican según el modo de propagación de la siguiente manera¹⁹.

- **Dislipidemia familiar combinada:** Se cree que es una enfermedad oligogénica con un patrón de herencia complejo que involucra múltiples genes modificadores resultantes de mutaciones en los cromosomas 11, 16 y 1. Se caracteriza por una sobreproducción de ApoB100 y LDL y niveles elevados de triglicéridos. Se manifiesta a finales de la segunda década o principios de la tercera década. No hay xantoma.

- Disbetalipoproteinemia familiar o hiperlipoproteinemia tipo III o de beta ancha: Se transmite de forma autosómica recesiva incompleta, con baja penetrancia, ocurriendo en 1 de cada 5.000 a 10.000 personas. Su manifestación en niños y mujeres antes de la menopausia es rara. Elevó TC y TG por encima de 350 mg/dL. Pueden presentarse xantomas tuberosos y eruptivos en codos, rodillas y glúteos. La enfermedad coronaria es la causa más común de muerte.

2.8 Hipertrigliceridemia Primaria

Es una enfermedad que suele identificarse en la segunda década de la vida, y ser asintomática, se presenta de forma hereditaria autosómica dominante, con una penetrancia dependiente de la edad. Recientemente se ha relacionado este trastorno con el gen que codifica a la apo A-V, un activador y modulador de la actividad de la LPL que parece aumentar la hidrólisis de las VLDL y los quilomicrones²⁰.

Esta hipertrigliceridemia cursa con un incremento de las VLDL, debido al aumento de su síntesis hepática y al descenso de su catabolismo, expresando de este modo un *fenotipo tipo IV* de la clasificación de Fredrickson. La síntesis de las VLDL no se acompaña de la síntesis de apo B 100, lo que origina unas partículas de VLDL aumentadas de tamaño, con un alto contenido en triglicéridos y una menor afinidad por la LPL, por lo que se reduce el metabolismo de estas. La actividad de la LPL puede verse saturada por el gran incremento de la síntesis hepática de las VLDL; de este modo, disminuye el catabolismo de los quilomicrones, presentando entonces una hipertrigliceridemia²⁰.

El defecto genético o la inactividad de cualquiera de estas proteínas tienen como alteración la disminución del proceso catabólico que permite la movilización de estos lípidos, provocando un aumento de quilomicrones en el plasma.

En general el aumento de los triglicéridos es moderado, de manera que este aumento puede ser asintomático manejando cifras de triglicéridos de 500 mg/dl, pero en presencia de factores de riesgo secundarios estos pueden tener un incremento mayor a 1000 mg/dl al punto de llegar a presentar manifestaciones clínicas.

2.9 Hipoalfalipoproteinemias

Se incluyen distintas condiciones que se caracterizan por presentar niveles de C-HDL bajos o muy bajos. Entre las más conocidas, se encuentran la enfermedad de Tangier, la deficiencia familiar de lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT). (es un trastorno del metabolismo lipoproteico descrito por primera vez en el año 1961, como un defecto congénito en la enzima LCAT, de transmisión autosómica recesiva, caracterizada por la combinación de concentraciones muy bajas de C-LDL, e indetectable de C-HDL, lo que provoca un acumulo de colesterol esterificado en las células del tejido retículoendotelial y de colesterol libre circulante. Es una enfermedad rara²¹.

2.10 Causas secundarias de dislipidemia.

Una vez descartadas las causas primarias de una dislipidemia, hay que indagar qué patologías pueden estar causando un aumento en los niveles de lípidos

Las causas secundarias son frecuentes, y las más común es un consumo de alcohol excesivo y una diabetes mellitus no controlada.

2.10.1 Sobrepeso y obesidad

Este se define como un Índice de Masa Corporal (IMC) de 25-30 o más y la obesidad como un IMC de 30 o más. El sobrepeso y la obesidad corporal o abdominal contribuyen al desarrollo de las dislipidemias.

La grasa corporal en exceso compromete el estado de salud, ya que es un factor de riesgo importante para el desarrollo de alteraciones lipídicas, hipertensión arterial, intolerancia a los carbohidratos, síndrome metabólico y que predispone a enfermedades cardiovasculares.

La obesidad se asocia con una serie de cambios nocivos en el metabolismo de las lipoproteínas, que incluyen concentraciones séricas altas de colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y triglicéridos, y una reducción de los niveles séricos elevados de colesterol. Concentración de colesterol de lipoproteína de densidad (HDL) de alrededor del 5 por

ciento. La pérdida de grasa corporal puede revertir el hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia²².

En salud pública, una de las principales preocupaciones es la obesidad; afecta un tercio de los niños y niñas norteamericanas aproximadamente y, representa un factor de riesgo cardiovascular. En Costa Rica el sobrepeso y la obesidad van en aumento, al igual que en otros países. Para el 2016 se realizó un estudio en el Censo Escolar de peso/talla en niños de 6-12 años, en la que se documentó una prevalencia de obesidad mayor en hombres de un 16.6% que en mujeres de un 11.6%. Se muestra un incremento de peso conforme los niños y, las niñas crecen, con un pico que comienza a los 8 años a sus cifras más altas entre los 9-11 años, de edad, que disminuye un poco a los 12 años¹³.

Por otra parte, en los adultos, datos obtenidos de un estudio realizado en Costa Rica en 2008, se mostró que el 64.5% presentan sobrepeso u obesidad. Para el 2017, el IMC, ocupó el segundo lugar en factores de riesgo generales y el 54 % representó el total de muertes y discapacidades. En el 2019, el IMC elevado no solo siguió como el segundo factor de riesgo más alto, sino que también fue determinado su elevación en un 52.8% entre 2009 y 2019²³.

2.10.2 Enfermedad cardiovascular (ECV)

Las enfermedades cardiovasculares son problemas en el corazón y los vasos sanguíneos. Estos problemas a menudo se deben a la aterosclerosis. Esta afección ocurre cuando la grasa y el colesterol se acumulan en las paredes del vaso sanguíneo.

La verdadera frecuencia para determinar la ECV es muy difícil, por no decir imposible, debido a su condición asintomática en un gran número de individuos. La formación de la aterosclerosis inicia desde la infancia con la aparición de estrías grasas, que con el tiempo van evolucionando. Al extenderse las lesiones y acumulándose en las paredes vasculares, se va produciendo una alteración mayor en el endotelio, para luego manifestarse de manera clínica entre la quinta y sexta década de la vida. Las dislipidemias son un factor de riesgo implicado para cardiopatía isquémica.

2.10.3 Accidente cerebro vascular isquémico:

Se divide en dos grupos, el cual sería el accidente cerebrovascular isquémico, este ocurre cuando se presenta una obstrucción o disminución del flujo sanguíneo de una arteria o vena cerebral, provocando que este no reciba la oxigenación y nutrición necesaria, teniendo como consecuencia la muerte celular. Sin embargo, si la oclusión es transitoria y se auto resuelve, se presentarán manifestaciones momentáneas, lo cual haría referencia a un ataque isquémico transitorio, que se define como un episodio de déficit neurológico focal por isquemia cerebral, de menos de 60 minutos de duración, completa resolución posterior, y sin cambios en las neuroimágenes²⁴.

Enfermedad aterotrombóticaaterosclerótica de gran vaso: la isquemia es generalmente de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical y localización vertebrobasilar o carotídea. Debe cumplir uno de los dos criterios:

- a) Aterosclerosis con estenosis: estenosis > 50% de diámetro luminal u oclusión de la arteria extracraneal correspondiente o de la arteria intracraneal de gran calibre.
- b) Aterosclerosis sin estenosis: estenosis < 50% en ausencia de otra etiología y con al menos dos de los siguientes factores de riesgo: > 50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia o tabaquismo²⁴.

Esta patología se da a causa de la formación de placas ateroscleroticas el cual consiste en un proceso inflamatorio y crónico, asintomática la mayor parte del tiempo; se distingue por la retención, oxidación y modificación de lípidos en forma de estrías grasas en las paredes de las arterias que posteriormente evolucionan a placas fibrosas que producen engrosamiento de la pared en la arteria afectada, disminuyendo su diámetro interno o luz de manera crónica, aunque si estas placas se rompen causan trombosis y oclusión aguda parcial o total de la arteria afectada²⁵.

Si las concentraciones séricas de colesterol LDL están elevadas de manera importante y persistente, éste logra penetrar las paredes de las arterias, se deposita y acumula entre las células, se liberan radicales libres de oxígeno, produciendo oxidación del LDL y liberando partículas proinflamatorias; el engrosamiento natural de las arterias por el estrés hemodinámico favorece que estos cambios se inicien en

los sitios de ramificación; las células endoteliales comienzan a liberar moléculas de adhesión, como la molécula vascular de adhesión celular tipo 1 y las células de músculo liso quimiocinas, atrayendo monocitos, linfocitos, mastocitos y neutrófilos al interior de la pared arterial, se secretan proteoglicanos, colágeno y fibras elásticas hacia la matriz extracelular, los monocitos en el tejido vascular se convierten en macrófagos, fagocitan a los lípidos y se convierten en células espumosas que se acumulan en la pared de la arteria, todo lo anterior lleva a una cascada inflamatoria para la formación del fibroadenoma. La proliferación de macrófagos que es la base para la progresión de la lesión amplifica la respuesta inflamatoria estimulando a otras células inflamatorias y endoteliales, lo que favorece la liberación de proteoglicanos y la muerte celular, formándose una colección de lípidos con centro necrótico y tejido fibrótico en la periferia, pero debajo del endotelio, con lo que se consolida la lesión predominante conocida como placa fibrosa²⁵.

En este caso podemos asociar que elevados de colesterol total y LDL colesterol (LDLc) e incremento del riesgo de ictus isquémico; respecto al colesterol HDL (HDLc), la relación con el riesgo de ictus isquémico es inversa, los triglicéridos elevados incrementan un 10% el riesgo de ictus²⁶.

Uno de los principales manejos de las dislipidemias son los hábitos de vida salud como primera medida, en caso de que estos no presenten alguna mejoría la segunda opción es el tratamiento farmacológico y este depende del riesgo vascular de cada individuo; para ello podemos basarnos en los criterios de la European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society distinguimos 4 grupos de riesgo vascular²⁶:

- Bajo riesgo: puntuación SCORE < 1%
- Riesgo intermedio: incluye al menos uno de estos criterios:
 1. Diabetes mellitus (DM) en jóvenes (DM tipo 1 <35 años, DM tipo 2 <50 años) con duración de la DM <10 años y sin otro factor de riesgo asociado.
 2. SCORE \geq 1% y <5%.

- Alto riesgo: incluye al menos uno de estos criterios:
 1. Presencia de elevado número de factores de riesgo vascular, sobre todo si colesterol total > 310 mg/dl, LDLc >190 mg/dl o presión arterial > 180/110 mmHg.
 2. Hipercolesterolemia familiar sin otros factores de riesgo mayores.
 3. DM sin daño de órgano diana con duración ≥ 10 años u otro factor de riesgo adicional.
 4. ERC moderada (filtrado glomerular 30-59 ml/min/1,73 m²).
 5. SCORE $\geq 5\%$ y < 10%.

- Muy alto riesgo: incluye al menos uno de estos criterios:
 1. Enfermedad aterosclerótica documentada: síndrome coronario agudo, procedimientos de revascularización coronaria, ictus isquémico, accidente isquémico transitorio (AIT), enfermedad arterial periférica (incluye estenosis carotídea y aneurisma de aorta), presencia de placas significativas en angiografía coronaria o TC (enfermedad coronaria multivaso con 2 arterias epicárdicas mayores con estenosis > 50%) o en ecografía carotídea.
 2. DM con daño de órgano diana (microalbuminuria, retinopatía o neuropatía) o al menos 3 factores de riesgo mayores o DM tipo 1 de inicio precoz y larga duración (> 20 años).
 3. ERC grave (filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m²).
 4. Puntuación SCORE $\geq 10\%$.
 5. Hipercolesterolemia familiar con enfermedad arteriosclerótica asociada o con otro factor de riesgo mayor.

En Costa Rica, la tasa de mortalidad total fue de 3.7 por cada 1.000 habitantes y la tasa específica por enfermedades del sistema circulatorio fue de 11 por cada 10.000 habitantes para el año 2002²⁷, las ECV han ido incrementando en las últimas décadas siendo una de las primeras causas de muerte en el país. Estudios mencionan que las

ECV más frecuentes en el país son la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular²⁸.

2.10.4 Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es un trastorno en el que el organismo no produce suficiente cantidad de insulina o no responde normalmente a la misma, lo que provoca que las concentraciones de glucosa en sangre sean elevadas²⁹.

El patrón lipídico característico de la diabetes tipo 2 se caracteriza por un aumento de la concentración de triglicéridos, disminución en los niveles de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad y aumento en el número de lipoproteínas de baja densidad. La hipertrigliceridemia es la dislipidemia más prevalente en la diabetes mellitus. Según el estudio realizado en una población de 2.500 pacientes con diabetes tipo 2:

El 50% de los pacientes tuvo concentraciones de triglicéridos superiores a 150mg/dl y uno de cada cuatro los tenía por sobre 200 mg/dl⁷. Por otra parte, en el estudio Framingham la prevalencia de hipercolesterolemia (>Percentil [P] 90) en varones (9%) y mujeres (15%) con diabetes tipo 2 fue similar a la de la población no diabética y la prevalencia de hipertrigliceridemia por sobre el P90 fue del 18%, más del doble de la hallada en la población sin diabetes³⁰.

La hiperlipidemia asociada con la resistencia a la insulina es común en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia subsiguiente se asocia con hipertrigliceridemia, aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y concentraciones séricas bajas de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL)²².

Las anomalías de las lipoproteínas están relacionadas con la gravedad de la resistencia a la insulina. Un estudio que midió la sensibilidad a la insulina usando una pinza euglucémica en pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2 encontró que una mayor resistencia a la insulina se asoció con un tamaño de partícula de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) más grande, un tamaño de partícula de LDL más pequeño y un tamaño de partícula de HDL más pequeño. Además, el número de VLDL, lipoproteínas de densidad

intermedia (IDL) y partículas de LDL aumenta con el aumento de la resistencia a la insulina, mientras que la concentración de partículas de HDL disminuye²².

La hipertrigliceridemia se debe tanto a una mayor disponibilidad de sustratos (glucosa y ácidos grasos libres) como a una disminución de la lipólisis de los triglicéridos VLDL. El ácido nicotínico puede corregir parcialmente estas alteraciones, pero a expensas de una mayor resistencia a la insulina y un peor control de la glucemia.

Según datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos, en Costa Rica 2.267 personas perdieron la vida en el 2020 producto de la diabetes mellitus, 32.6% más que los 1.709 decesos registrados en el 2019 relacionados con esta enfermedad. En el 2019 se diagnosticaron 12.262 personas con diabetes mellitus, lo que nos da un promedio de 33 personas diagnosticadas diariamente con esta enfermedad³¹.

2.10.5 Síndrome metabólico

El Síndrome Metabólico (SM) es una patología que afecta a la población en general, sin importar la edad, sexo o estatus económico. Este síndrome abarca a un grupo de factores de riesgo que forman un síndrome complejo definido por una fisiopatología unificadora y que se asocia con un riesgo aumentado para la Enfermedad Cardiovascular (ECV), diabetes mellitus tipo 2 y otros desórdenes relacionados. Además, es un estado fisiopatológico crónico y progresivo, este síndrome se caracteriza por presentar los siguientes factores de riesgo como la obesidad abdominal, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, Hipertensión Arterial (HTA), hipoalfalipoproteinemia entre otros.

El concepto de SM se conoce desde hace aproximadamente 250 años, en 1980 se dio a conocer más esta enfermedad, cuya importancia se debe a la combinación de componentes metabólicos y no metabólicos, vinculando la resistencia a la insulina como rasgo fisiopatológico fundamental, que acelera el desarrollo aterogénico, base de la Diabetes Mellitus tipo 2, la obesidad, la hipertensión arterial y la dislipidemia³².

En la historia el síndrome metabólico se ha llamado de diferentes maneras; en 1988 Reaven menciona que la Diabetes Mellitus (DM), HTA, y Dislipidemia, tienden a ocurrir en un mismo individuo en la forma de un síndrome denominado "X". Conforme pasa el tiempo se han ido añadiendo componentes a la definición del Síndrome X y a su vez iba

cambiando su nombre, por ejemplo, síndrome X plus, cuarteto mortífero, síndrome plurimetabólico, síndrome de insulinoresistencia, síndrome de OROP (dislipidemia, resistencia a la insulina, obesidad e hipertensión arterial por sus siglas en inglés). Hasta que en el 1998 un grupo consultor de la OMS propuso que se denominara síndrome metabólico³³.

Para obtener el diagnóstico de SM el paciente debe presentar al menos 3 o más criterios; sin embargo, diferentes organizaciones lo definen de diferentes formas:

Tabla 4. Definiciones del SM para su diagnóstico clínico

Organization	OMS	EGIR	ATP III	AACE	IDF	AHA/NHLBI	JIS
	IR+2 criterios cualquiera	IR+2 criterios cualquiera	3 criterios cualquiera	IR+1 criterio cualquiera	Peso corporal + 2 criterios cualquiera	3 criterios cualquiera	3 criterios cualquiera

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia³³.

En la siguiente figura, se identificarán los factores de riesgo y sus respectivos valores para diagnosticar el Síndrome Metabólico:

Ilustración 7. Identificación clínica del síndrome metabólico

Identificación clínica del Síndrome Metabólico	
Factor de riesgo	Definición de valores
Obesidad abdominal	Circunferencia de la cintura
Hombres	> 102 cm
Mujeres	> 88 cm
Triglicéridos	>150 mg/dl
HDL colesterol	
Hombres	< 40 mg/dl
Mujeres	< 50 mg/dl
Presión arterial	≥130/ ≥85 mmHg
Glucosa en ayunas	≥110 mg/dl

Fuente: Imagen tomada de la referencia².

2.10.6 ENFERMEDAD HEPÁTICA COLESTÁSICA

La colangitis biliar primaria y trastornos similares pueden acompañarse de hipercolesterolemia marcada que resulta de una acumulación de lipoproteína-X. Los estigmas clínicos incluyen xantomata striata palmare que puede aparecer cuando la concentración de colesterol sérico es de 1400 mg/dL (36 mmol/L) o más. Los xantomas también aparecen en las extremidades. Las elevaciones marcadas de la lipoproteína X se han asociado con el síndrome de hiperviscosidad, pero no se ha establecido una asociación clara con la cardiopatía coronaria²².

2.10.7 SÍNDROME NEFRÓTICO

La hiperlipidemia marcada puede ocurrir en el síndrome nefrótico debido principalmente a las concentraciones séricas altas de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad (LDL). La mayor producción hepática de lipoproteínas (inducida en parte por la caída de la presión oncótica plasmática) es la anomalía principal, pero la disminución del catabolismo de lípidos puede desempeñar un papel contribuyente²².

2.10.8 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Los pacientes con enfermedad renal crónica tenían una mayor mortalidad ajustada por edad incluso antes de que necesitaran diálisis. El riesgo de eventos cardiovasculares aumenta a medida que avanza la ERC, mucho mayor que antes de la diálisis (posiblemente hasta 10 veces mayor que en adultos de la misma edad). Después de la etapa 3, el riesgo es similar al de las personas que han tenido un ataque al corazón. Los pacientes con ERC desarrollan gradualmente dislipidemia aterosclerótica mixta, con cambios en la maduración, función y número de HDL-C, triglicéridos elevados y LDL-C ligeramente elevado. Además, existe una respuesta inflamatoria constante debido al aumento de LDL oxidada, la disminución de antioxidantes, la disminución de la secreción de citocinas inflamatorias y el aumento del estrés oxidativo debido a un exceso de radicales libres.

Además, las tasas de factores de riesgo tradicionales son más altas en personas con ERC. Esto eventualmente puede conducir a fibrosis con calcificación vascular conocida como esclerosis de Monckeberg¹⁷.

El riesgo de eventos cardiovasculares se correlaciona mejor con los grados de ERC que con los niveles de LDL-C. Por este motivo, se recomienda el uso de estatinas. Existen tres escenarios en el manejo del RCDV en pacientes con ERC: pacientes con ERC antes de diálisis, pacientes en diálisis y pacientes con trasplante renal. Se ha demostrado que el uso de estatinas en pacientes con ERC en estadio $\geq A3$ (antes de la diálisis) reduce el riesgo de muerte y eventos coronarios. Este efecto es mayor en las etapas 3 y disminuye gradualmente en las etapas 4 y 5; del mismo modo, este efecto fue más pronunciado para los mayores de 50 años. La estatina debe iniciarse a una dosis alta y alcanzar los objetivos recomendados según su riesgo (alto, muy alto o extremo). En pacientes en hemodiálisis, la terapia con estatinas es ineficaz y su uso debe individualizarse según el riesgo previo o si el paciente ha sido tratado y tolerado un tratamiento en particular¹⁷.

La dislipidemia es menos prominente en la enfermedad renal crónica, pero la ERC se asocia con elevaciones en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los triglicéridos, y niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL); la hipertrigliceridemia (hiperlipoproteinemia tipo IV) ocurre en 30 a 50 por ciento de los casos de ERC¹⁴.

2.10.9 HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo se asocia con frecuencia y es una causa común de hiperlipidemia. La relación entre el hipotiroidismo y la hiperlipidemia se analiza por separado.

Por lo tanto, la tirotrópina sérica debe medirse en todos los pacientes con dislipidemia. La reversión del hipotiroidismo con reemplazo de hormona tiroidea conduce a la corrección de la hiperlipidemia²².

2.10.10 FUMAR CIGARRILLOS

Fumar reduce modestamente las concentraciones séricas de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y puede inducir resistencia a la insulina. En la fase de selección del Bezafibrate Infarction Prevention Study Group, por ejemplo, la concentración sérica media de colesterol HDL fue de 40 mg/dL (1 mmol/L) en no fumadores, 37 mg/dL (1 mmol/L) en exfumadores y 35 mg/dL (1 mmol/L) en fumadores actuales con una ingesta de dos paquetes por día o más. Otro informe encontró que el efecto de fumar era más prominente si se ajustaba por la ingesta concomitante de alcohol; en tales pacientes, fumar se asoció con una disminución de 5 a 9 mg/dL (0,1 a 0,2 mmol/L) en el colesterol HDL sérico. Estos efectos son reversibles dentro de uno o dos meses después de dejar de fumar. Además, fumar cigarrillos afecta la función de HDL al reducir la capacidad antioxidante y antiinflamatoria e impedir la salida de colesterol celular²².

2.10.11 CONSUMO EXCESIVO DE ALCOHOL

Si bien el consumo moderado de alcohol generalmente tiene efectos favorables sobre los lípidos, el consumo excesivo de alcohol puede elevar los niveles de triglicéridos. Esta es una preocupación particular en pacientes con hipertrigliceridemia severa al inicio del estudio²².

2.10.12 ANTICONCEPTIVOS

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) pueden afectar negativamente el metabolismo de los lípidos y los carbohidratos, pero generalmente sin efectos clínicamente significativos. Los AOC aumentaron los triglicéridos séricos después de 6 meses de uso con un cambio estimado de 25 mg/dl, pero esta diferencia generalmente no es clínicamente significativa en mujeres sanas. Los datos limitados sobre los parches transdérmicos y los anillos vaginales mensuales indican efectos comparables o más leves sobre los niveles de triglicéridos y la sensibilidad a la insulina en comparación con los AOC.

A diferencia de las formulaciones de AOC más antiguas, no se espera que las formulaciones de tabletas modernas afecten significativamente los niveles de lipoproteínas

de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL). Formulación de AOC con progestágeno androgénico bajo. Los agentes como el desogestrel producen mejoras modestas, posiblemente clínicamente insignificantes, en el perfil de lípidos (p. ej., un aumento del 10 al 12 % en el colesterol HDL para la noretindrona y el desogestrel en comparación con una reducción del 5 % para el levonorgestrel)

Las mujeres con dislipidemia preexistente que inician anticoncepción hormonal combinada de estrógeno y progestina pueden experimentar un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y tromboembolismo venoso, pero la evidencia de esto es escasa y el efecto probablemente sea mínimo³⁴.

2.11 Tratamiento de las Dislipidemias

2.11.1 Tratamiento no farmacológico

La incorporación de hábitos saludables (dieta y ejercicio) reduce el RCDV, no solo por sus efectos sobre la dislipidemia, sino también alterando otros RCDV y reduciendo el estrés oxidativo y otros procesos inflamatorios. La actividad física, junto con la dieta, es un componente clave de un programa de mantenimiento y pérdida de peso; el ejercicio de fuerza y aeróbica mejora el control glucémico, los niveles de lípidos y la presión arterial. Se recomienda actividad física moderada (y vigorosa), entre 3,5 y 7 horas/semana o de 30 a 60 minutos la mayoría de los días de la semana (caminata rápida, bicicleta estática, entre otras) otras actividades aeróbicas); además, realice actividades de fortalecimiento muscular al menos dos días a la semana¹⁷.

Un panel de expertos favorece el consumo moderado de huevos enteros, pues a pesar de su alto contenido en colesterol (que se deriva de la yema), varias revisiones sistemáticas han encontrado que no existe una relación entre su consumo y el aumento de RCDV y viceversa, es una fuente excepcional de proteínas. Una revisión sistemática y metaanálisis recientes no encontraron asociación entre el colesterol dietético (de cualquier fuente, no solo alimentos como los huevos) y el ECDV, pero debido a la heterogeneidad y a la falta de rigor metodológico de los estudios incluidos, los autores no consideran que sus resultados son concluyentes, ya que el RCDV general fue modulado significativamente por la calidad general de la dieta y no solo por la contribución del colesterol dietético. Hasta la

fecha, ningún ensayo clínico ha evaluado principalmente el impacto del consumo de huevos en la incidencia de eventos cardiovasculares¹⁷.

En recopilación, comer grasas trans y grasas saturadas puede elevar los niveles de LDL-C; Por ejemplo, por cada 1 % de aumento en su ingesta, su nivel de LDL-C aumentará de 0,8 a 1,6 mg/dL. Sin embargo, las grasas saturadas elevan los niveles de HDL-C (mientras que las grasas trans los reducen).

Los ácidos grasos saturados, como el esteárico (c18), no aumentan los niveles de LDL-C, mientras que los ácidos láuricos (c12), mirístico (c14) y palmítico (c16) sí lo hacen.

Si el 1 % de la energía derivada de las grasas saturadas se reemplazara con n6-PUFA (ácido graso omega-6), el LDL-C se reduciría en 2 mg/dL, mientras que los n3-PUFA no tendrían ningún efecto sobre los niveles de LDL-C.

Una disminución de 10 kg en el peso corporal resultó en una disminución en los niveles de cLDL de 8 mg/dL.

2.11.2 Tratamiento farmacológico

Se aceptan como hipolipemiantes como estatinas, el ácido nicotínico-niacina (AN), los fibratos, los ácidos grasos omega-3 (AGO-3), el ezetimibe, los iPCSK9,

2.11.3 Tratamiento farmacológico en niños y adolescentes

La terapia farmacológica (principalmente con estatinas), se reserva para pacientes de alto riesgo y aquellos que no logran obtener una respuesta adecuada a los cambios de estilo de vida.

En niños menores de 10 años con hipercolesterolemia, el tratamiento consiste más que todo en cambios en el estilo de vida. Se considerará terapia farmacológica si alguno presenta condiciones de enfermedad cardiovascular aterosclerótica de alto riesgo, si tiene niveles de LDL-C mayor a 400 mg/dl, si los niveles de triglicéridos son muy elevados, por ejemplo, mayor a 1000 mg/dl, si hay historia familiar de eventos prematuros de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Si el paciente pediátrico presente alguna de estas

condiciones, debe ser referido al especialista de endocrinología para empezar el tratamiento farmacológico³⁵.

Los niños con LDL-C ≥ 250 mg/dL deben ser referidos a un especialista en lípidos pediátricos puesto a que es muy probable que tengan una hiperlipidemia primaria severa (p. ej., Hipercolesterolemia Familiar). Es poco probable que estos niños con esta condición respondan a cambios en el estilo de vida, y dieta, por lo que van a requerir de terapia farmacológica durante la infancia³⁶.

Para los niños mayores de 10 años con alto riesgo que tienen el LDL-C por encima de 130 mg/dl, sugerimos cambios en el estilo de vida y tratamiento con estatinas simultáneamente³⁵.

En los niños mayores de 10 años con riesgo moderado, el manejo inicial se basa en cambios en el estilo de vida; si el LDL-C se mantienen mayor o igual a 160 mg/dl y con 3 meses de cambios en el estilo de vida, sugerimos tratamiento con estatinas³⁵.

En niños mayores de 10 años en bajo riesgo, el manejo inicial consiste en cambios en el estilo de vida. Si el LDL-C se mantiene mayor o igual a 160 mg/dL, más seis meses de cambios en el estilo de vida, sugerimos iniciar terapia con estatinas.

Niños de 10 años o más sin otros factores de riesgo para enfermedad cardiovascular aterosclerótica, el manejo consiste en igual manera en cambios en el estilo de vida. Si el LDL-C se mantiene mayor o igual a 190 mg/dl más 6 meses de cambios en el estilo de vida, recomendamos iniciar estatinas³⁵.

Existen agentes de segunda línea de tratamiento, si las estatinas a dosis máximas no tuvieron éxito. Estos son los inhibidores de la absorción del colesterol (ezetimiba), secuestradores de ácidos biliares, derivados del ácido fíbrico y niacina³⁵.

Cuando se necesite de un segundo agente lo más común es utilizar ezetimiba, debido a la alta seguridad y eficacia demostrada en los adultos y porque casi no poseen efectos secundarios que con otros agentes es más frecuente.

Según Barja S, Cordero M, Baeza C, Hodgson M¹⁴, si después de 6 meses de terapia general se maneja bien y la dislipidemia secundaria al tratamiento satisfactorio de la enfermedad de base, se mantienen los siguientes niveles:

- LDL-C > 190 mg/dL en ausencia de otros factores de RCV.
- LDL-C > 160 mg/dL, 2 o más factores individuales de RCV (obesidad, hipertensión, HDL-C bajo, tabaquismo) o antecedentes familiares de EA precoz (<55 y <65 años): infarto de miocardio, ictus o trombosis periférica.
- LDL-C > 130 mg/dL para enfermedades con alto RCV: diabetes, enfermedad renal crónica, sobrevivientes de cáncer, trasplante de corazón, enfermedad de Kawasaki.

Los medicamentos recomendados son:

Estatinas: son inhibidores de la Hidroximetil-glutaril-coenzimaA-reductasa que inhiben el paso limitante en la síntesis de colesterol. Su principal efecto es aumentar los receptores de LDL-C en el hígado, reduciendo las concentraciones plasmáticas entre un 30% y un 50%. Se indican principalmente en hipercolesterolemia familiar. Generalmente son bien toleradas, las reacciones adversas más comunes son dolor de cabeza o trastornos gastrointestinales y las más relevantes (<1%) transaminasas elevadas, miopatía y rabdomiólisis. No hay consenso sobre la edad de inicio y se recomienda como tratamiento de primera línea en niños > 10 años, especialmente en casos seleccionados de niños > 8 años. En adolescentes, se deben considerar los posibles efectos teratogénicos y se debe evitar el embarazo¹⁴.

Figura 8. Estatinas de uso en la edad pediátrica

Ilustración 8. Estatinas de uso en la edad pediátrica

Nombre genérico	Disponible	Dosis (mg/día)	Edad [#] (años)
Atorvastatina	Sí	10-20	> 10
Fluvastatina	No	20-80	> 10
Lovastatina	Sí	10-40	> 10
Pravastatina	Sí	20 40	> 8 > 14
Simvastatina	Sí	10-40	> 10

*Disponibles en Chile, diciembre 2013. #Con aprobación de la FDA.

Fuente: Imagen tomada a partir de la referencia¹⁴.

Secuestradores de ácidos biliares: son resinas de intercambio aniónico que se unen a los ácidos biliares e interrumpen la circulación del colesterol en el intestino en el íleon terminal. Al reducir su disponibilidad, se aumenta el catabolismo del colesterol, por lo que se reduce la necesidad de colesterol en el hígado y la expresión de los receptores de LDL-C entre un 15% y un 30% y aumenta el HDL-C entre un 3-5%. A menudo tienen efectos secundarios que disminuyen la adherencia (flatulencia, hinchazón, estreñimiento, náuseas, vómitos y diarrea). Tienen a aumentar los triglicéridos, por lo que están contraindicados a dosis > 400 mg/dl y en insuficiencia renal por el riesgo de acidosis perclórica. El colesevelam es el fármaco aprobado por la FDA más nuevo y mejor tolerado para niños con hipercolesterolemia familiar y niñas posmenopáusicas. El uso concomitante con una estatina puede reducir los niveles de LDL-C39 hasta en un 48%. Debe tomarse con las comidas y debe tomarse 1 hora antes o 4 horas después de las comidas porque afecta la absorción de warfarina, tiroxina y digoxina.

Figura 9. Secuestradores de ácidos biliares

Ilustración 9. Secuestradores de ácidos biliares

Preparación	Dosis
Colestiramina	4-10 g/d dividido en 2-3 dosis
Colestipol*	5-10 g/d dividido en 2-3 dosis
Colesevelam*	1.250 mg, dividido en 2-3 dosis

*No disponibles en Chile, julio 2013. Colestiramina está disponible en preparación como receta magistral. Nombres comerciales: Colestiramina: Questrán®, Colestipol: Questid®, Colesevelam: Welchol®.

Fuente: Imagen tomada a partir de la referencia¹⁴.

Todo niño con triglicéridos por encima de 500 mg/dL debe ser derivado a un especialista. Los fármacos que incluyen fibrato y niacina, cuyos efectos secundarios han causado controversia sobre su uso en niños, limitan sus indicaciones para aquellos con alto riesgo de pancreatitis (a menudo asociado con triglicéridos > 1.500 mg/dl). La fibra reduce la producción de triglicéridos en el hígado y aumenta la oxidación de ácidos grasos en el hígado y los músculos, reducen los triglicéridos en un 50 %, aumenta el HDL-C en un 20 % y no tiene efecto contra el LDL-C. No hay consenso sobre las indicaciones de los fibratos en niños y se recomiendan diferentes puntos de corte para sus indicaciones. Se debe tener precaución al iniciar la terapia con fibratos en niños mayores de 10 años con triglicéridos persistentes >900 mg/dl después de al menos 6 meses de terapia no farmacológica adecuada. La dosis de fenofibrato es de 5 mg/kg/día, aunque no está aprobado por la FDA para uso en niños¹⁴.

En HDL-C bajo se recomienda alimentación de grasas monoinsaturadas, pescado, ácidos grasos omega 3, así como disminuir el máximo consumo de grasas trans. Realizar actividad física por lo menos 45 minutos diarios. No existe una recomendación para población pediátrica¹⁴.

2.11.4 Tratamiento farmacológico en adultos

La alteración de las lipoproteínas plasmáticas lleva a un aumento en la concentración provocando efectos negativos en el metabolismo de sus componentes y con ello aumentando el riesgo de padecer aterosclerosis, pancreatitis y ciertas enfermedades neurológicas.

Las lipoproteínas plasmáticas forman partículas esféricas compuestas por un núcleo, que consta de triglicéridos y éster de colesterol, y una superficie, donde se encuentran los fosfolípidos, el colesterol libre y las apoproteínas. Existen cuatro clases principales de lipoproteínas plasmáticas. Son los quilomicrones, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que se subclasifican en LDLj o IDL y LDL, y las lipoproteínas de alta densidad (HDL), que se subclasifican en HDL, HDL y HDLc. El mayor contenido de triglicéridos se encuentra en los quilomicrones y en las VLDL, mientras que el mayor contenido de colesterol se encuentra en las LDL³⁷.

2.11.4.1 Inhibidores de la HMG-CoA-reductasa:

Las estatinas son fármacos que reducen las concentraciones plasmáticas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, con eficacia demostrada en la prevención cardiovascular primaria y secundaria. Se pueden clasificar según su capacidad para disminuir los lípidos en sangre; Aquellas que consiguen una reducción de alrededor del 50% se consideran de alta potencia o intensidad³⁸.

Las estatinas son hipolipemiantes por excelencia y, uno de los grupos farmacológicos más prescritos en el mundo. Constituyen uno de los pilares de la prevención cardiovascular, tanto primaria como secundaria. Su acción principal se basa en su capacidad para reducir las concentraciones plasmáticas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C)³⁸.

La eficacia de las estatinas se basa en su capacidad para reducir la biosíntesis de colesterol en los hepatocitos y las concentraciones plasmáticas del LDL-C. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición parcial, competitiva y reversible de la enzima hepática 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), que genera la conversión de HMG-CoA en mevalonato, precursor del colesterol. Al aminorar la producción de colesterol intracelular, los hepatocitos aumentan la expresión del receptor de LDL, lo que aumenta la eliminación de LDL-C del plasma. Las estatinas también disminuyen la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) lo que reduce los triglicéridos plasmáticos y por un mecanismo que es poco conocido, provoca un pequeño aumento del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C).

En el comercio encontramos siete estatinas: lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina. Todas se toman por vía oral, la absorción es de alrededor del 30% y la biodisponibilidad es baja (5-51%). El metabolismo de las estatinas es esencialmente hepático, aunque existen diferencias en las vías metabólicas: la lovastatina, la simvastatina y la atorvastatina son metabolizadas por el CYP450 3A4, mientras que la fluvastatina es metabolizada por el CYP2C9. La pravastatina, la rosuvastatina y la pitavastatina no son metabolizadas por el citocromo P450. La pravastatina y la rosuvastatina son las estatinas más hidrofílicas y son metabolizadas por enzimas presentes en los hepatocitos. Las estatinas reducen el C-LDL en función de la dosis, entre un 20 % y un 50 %-60 % al duplicar la dosis, el HDL-C aumenta entre un 4-10% y los triglicéridos disminuyen en un 10-30%³⁸.

Según su capacidad para reducir el LDL-C plasmático, las estatinas se pueden clasificar en tres grupos según su potencia o intensidad reductora de lípidos: baja, moderada o alta. La baja potencia se reduce <30%; moderado, 30 a 50% y alta cuando se logra una reducción media de LDL-C > 50% como lo muestra la figura (). En este último grupo, según recomendaciones recientes del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)⁵, se incluirían la rosuvastatina a dosis diaria de 20 mg y la atorvastatina a dosis de 40 y 80 mg³⁸.

Ilustración 10. Clasificación de las estatinas

Clasificación de las estatinas	Reducción de C-LDL (%)	Tipo y dosis diaria
Baja intensidad	< 30%	Simvastatina 10 mg Pravastatina 10-20 mg Lovastatina 20 mg Fluvastatina 20-40 mg
Moderada intensidad	30% - 49%	Atorvastatina 10-20 mg Rosuvastatina 5-10 mg Simvastatina 20-40 mg Pravastatina 40-80 mg Lovastatina 40-80 mg Fluvastatina XL 80 mg Pitavastatina 1-4 mg
Alta intensidad	≥ 50%	Atorvastatina 40-80 mg Rosuvastatina 20-40 mg

Fuente: imagen tomada a partir de la referencia³⁹.

Para la prevención primaria, varias guías de tratamiento recomiendan la terapia con estatinas para las siguientes poblaciones en riesgo:

- Pacientes con un riesgo de eventos cardiovasculares a 10 años $\geq 7,5$ %, en particular prestar atención a aquellos con un riesgo de 5 % a $< 7,5$ %; personas con niveles de LDL-C ≥ 190 mg/dL; 40 a 75 años con DM1 y DM2, y cLDL ≥ 70 mg/dL.
- En otras guías (NICE), se recomienda la terapia con estatinas si el riesgo de ECDV a 10 años es $\geq 10\%$.
- Para otras pautas, se recomienda la terapia con estatinas si el riesgo de 10 años del primer evento aterosclerótico fatal es $\geq 10\%$. Para estas recomendaciones de manejo, la dosis de estatinas es variable¹⁷.

En prevención secundaria, se recomienda el uso de estatinas para la mayoría de los pacientes con ECDV conocida, ya que reducen la mortalidad y el riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en adultos con enfermedad arterial coronaria. Además, el uso de estatinas en dosis altas reduce el riesgo de accidente cerebrovascular e IAM no fatal (en comparación con el uso de estatinas de intensidad moderada en personas con ECDV).

Las estatinas son la primera opción de usar para las personas que necesitan reducir su colesterol, pero para algunos pacientes, las estatinas causan dolor muscular, rigidez,

calambres o debilidad sin signos evidentes de daño muscular, lo que ocasiona que muchas personas abandonen el tratamiento⁴⁰.

Entre otros eventos adversos, se sabe que las estatinas causan trastornos gastrointestinales, aumento de la actividad de la creatina fosfoquinasa sérica, que se manifiesta clínicamente como calambres musculares y mialgia debido a la rabdomiólisis, en parte debido a interacciones con otros agentes⁴⁰.

Existe amplia evidencia de la eficacia de estas estatinas potentes o de alta intensidad en la prevención de enfermedades cardiovasculares en una variedad de entornos clínicos. En los últimos 15 años se han publicado varios ensayos cuyos resultados se han traducido en cambios en las recomendaciones de las guías de práctica clínica de las principales sociedades académicas. Sin hacer una valoración detallada, se comentan varios estudios de esta innegable importancia.

En el estudio MIRACL, publicado en 2001, la dosis de atorvastatina de 80 mg frente a placebo demostró una reducción significativa de episodios isquémicos en las primeras 16 semanas cuando se iniciaba precozmente el tratamiento hipolipemiante, entre 24 y 96 h tras el síndrome coronario agudo (SCA), independientemente de las cifras de LDL-C, cuyos valores medios basal y final eran 124 y 72 mg/dl (reducción media del 42%). También en pacientes con SCA se llevó a cabo el estudio PROVE-IT, que comparó 40 mg de pravastatina frente a 80 mg de atorvastatina, iniciando el tratamiento hipolipemiante dentro de los 10 días posteriores al episodio agudo; el valor basal de LDL-C era 106 mg/dl, y la estatina de alta potencia lo redujo a 62 mg/dl de media (frente a 95 mg/dl en el grupo de pravastatina). El estudio se había diseñado para demostrar la no inferioridad de la pravastatina; no se cumplieron los criterios de equivalencia, pero sí se demostró la superioridad de atorvastatina en el objetivo primario, con una reducción del riesgo relativo del 16%. Se obtuvieron resultados similares en más de 10.000 pacientes con enfermedad coronaria estable incluidos en el estudio TNT, en los que una dosis alta (80 mg) de atorvastatina comparada con dosis baja (10 mg), tras un seguimiento de 4,9 años, con una diferencia en el LDL-C de 101 a 77 mg, consiguió una reducción de riesgo absoluta del 2,2% y relativa del 22% en el objetivo primario: muerte por

enfermedad coronaria, infarto no mortal, resucitación tras parada cardiaca e ictus, mortal o no. La otra estatina considerada de alta intensidad, la rosuvastatina, también se ha estudiado en diferentes poblaciones y contextos clínicos. En prevención primaria, en el estudio JUPITER, 20 mg de rosuvastatina, en personas aparentemente sanas sin hiperlipemia pero con elevación de proteína C reactiva (PCR), produjeron una reducción significativa del objetivo primario (infarto de miocardio, ictus, revascularización, hospitalización por angina inestable o muerte cardiovascular), tras un seguimiento de 1,9 años; la concentración plasmática de LDL-C disminuyó en la medida esperada por la potencia de esta dosis, aproximadamente un 50%, y además hubo una reducción de la PCR del 37%. En la misma situación clínica evaluada en el estudio MIRACL en pacientes ingresados por SCA, el estudio LUNAR comparó la eficacia de la rosuvastatina en dos dosis: 40 y 20 mg, frente a 80 mg de atorvastatina, y se inició el tratamiento en las primeras 48 h tras un SCA. Tras un seguimiento de 12 semanas, la dosis de rosuvastatina 40 mg fue más eficaz que la de atorvastatina 80 mg en la reducción del LDL-C (el 46,8 frente al 42,7%; $p = 0,02$) y en el aumento del HDL-C y la dosis de 20 mg de rosuvastatina mostró una reducción de cLDL equivalente (42%) y mayor aumento de HDL-C comparado con atorvastatina 80 mg³⁸.

No solo se han hecho estudios sobre los efectos de las estatinas en la aparición de eventos clínicos, sino también su efecto sobre la progresión de la aterosclerosis y por tanto, su capacidad para prevenir o al menos retrasar el proceso fisiopatológico.

El estudio REVERSAL, en el que una dosis de 80 mg de atorvastatina, comparada con 40 mg de pravastatina, redujo la progresión de las placas de ateroma. Los pacientes tratados con la segunda presentaron progresión de aterosclerosis coronaria, mientras que no hubo modificaciones en la «carga de ateroma» en los que recibieron la estatina de alta intensidad. En cambio, en el estudio ASTEROID, la dosis de 40 mg de rosuvastatina sí produjo regresión de la aterosclerosis, y se comprobó por coronariografía cuantitativa la reducción porcentual del diámetro de las estenosis y el aumento luminal de las arterias coronarias. El estudio SATURN, mediante ultrasonografía intravascular (IVUS), mostró una regresión significativa

de la aterosclerosis coronaria tras 2 años de tratamiento con atorvastatina 80 mg o rosuvastatina 40 mg. En la mayoría de los pacientes ambos fármacos indujeron regresión similar en el porcentaje del volumen de ateroma (PAV) ($p = 0,07$): el 63,2% con atorvastatina y el 68,5% con rosuvastatina, y significativamente mayor con rosuvastatina.

Los beneficios que ofrecen las estatinas, especialmente las de alta intensidad, suelen superar las expectativas, ya sea por cómo se manifiestan o porque son mayores de lo esperado por su efecto hipolipemiante³⁸.

2.11.5 Moduladores de la absorción del colesterol

2.11.5.1 Moléculas fijadoras de ácidos biliares

Los secuestradores de ácidos biliares colestiramina y colestipol son los fármacos hipolipemiantes más antiguos y probablemente los más seguros porque no se absorben en el intestino. Estas resinas también se recomiendan para pacientes de 11 a 20 años. Aunque las estatinas son muy eficaces como monoterapia, se pueden utilizar como medicación de segunda línea cuando las estatinas no reducen adecuadamente el colesterol LDL o cuando se produce intolerancia a las estatinas⁴¹.

2.11.5.2 Mecanismo de acción

Los aglutinantes de ácidos biliares tienen una carga fuertemente positiva y se unen a los ácidos biliares con carga negativa. Debido a su gran tamaño, las resinas no se absorben y los ácidos biliares asociados a ellas se excretan en las heces. Dado que más del 95% de los ácidos biliares se reabsorben en condiciones normales, la interrupción de este proceso agota sus reservas y aumenta la síntesis del ácido biliar en el hígado. Como resultado, el nivel de colesterol en el hígado disminuye, lo que estimula la producción de receptores de LDL, similar al efecto de las estatinas. Un aumento en los receptores de LDL hepáticos aumenta la depuración de LDL y disminuye la concentración de LDL-C, pero este efecto se contrarresta parcialmente por un aumento en la síntesis de colesterol causado por un aumento en la HMG-CoA reductasa. La inhibición de la actividad de la reductasa con una

estatina aumenta significativamente la eficacia de las resinas. El aumento de la producción de ácido gálico inducido por la resina se asocia con un aumento de la síntesis hepática de triglicéridos, consecuencia de pacientes con hipertrigliceridemia significativa (triglicéridos basales > 250 mg/dL). El uso de colesevelam para reducir el colesterol LDL en pacientes con hipertrigliceridemia requiere un control regular de los niveles de triglicéridos en ayunas (cada 1-2 semanas)⁴¹.

2.11.5.3 Efectos terapéuticos

La reducción de LDL-C con resinas es dependiente de la dosis. Las dosis de 8 a 12 g de colestiramina o de 10 a 15 g de colestipol se relacionan con un descenso de 12% a 18% en el LDL-C. El colesevelam reduce dicha concentración en 18% con su dosis máxima. Las dosis máximas (24 g de colestiramina, 30 g de colestipol) pueden reducir el LDL-C hasta en 25%, pero se acompañan de efectos colaterales gastrointestinales (GI), los cuales a menudo son intolerables. Un periodo de 1 a 2 semanas es suficiente para lograr la reducción máxima en el LDL-C con una dosis determinada de resina. En pacientes con valores normales de triglicéridos, estos pueden tener un aumento transitorio y luego regresar a las concentraciones iniciales. Cuando se usan con una estatina, las resinas casi siempre se prescriben en dosis inferiores a la máxima debido a su escasa tolerabilidad⁴¹.

2.11.5.4 Preparaciones y uso

Las formas en polvo de colestiramina (4g/dosis) y colestipol (5 g/dosis) se mezclan con líquido (agua o jugo) y se ingiere; Idealmente, los pacientes deben tomar las resinas antes del desayuno y antes de la cena, comenzando con una medida o sobre dos veces al día y aumentando la dosis durante varias semanas o más si es necesario y tolerado. En general, los pacientes no toman más de dos dosis (medidores o sobres) dos veces al día. El clorhidrato de colesevelam está disponible como comprimido sólido que contiene 0,625 g de colesevelam y como polvo en sobres de 3,75 go 1,875 g. La dosis inicial es de tres comprimidos dos veces al día con alimentos o los seis comprimidos con alimentos. Los

comprimidos deben tomarse con líquido. La dosis diaria máxima es de siete comprimidos (4.375 g)⁴¹.

Como todo medicamento estos presentan efectos adversos e interacciones farmacológicas y las las resinas no son la excepción a pesar de ser seguras porque no hay absorción sistémica. Se administran como sales de cloruro y rara vez se han notificado casos de acidosis hiperclorémica. La hipertrigliceridemia severa es una contraindicación para el uso de colestiramina y colestipol, ya que estas resinas aumentan los niveles de triglicéridos. Actualmente, no hay información suficiente sobre el efecto del colesevelam en los niveles de triglicéridos. La ingestión de una mezcla de colestiramina o colestipol en polvo provoca una sensación arenosa desagradable, pero suele ser tolerable. Colestipol está disponible en forma de tabletas. Colesevelam es una cápsula dura que absorbe agua para formar un material suave similar a un gel que debería reducir la posibilidad de irritación gastrointestinal. Los pacientes que toman colestiramina y colestipol se quejan de inflamación y dispepsia. Estos síntomas pueden reducirse en gran medida si la droga se suspende completamente en líquido varias horas antes de su consumo. El estreñimiento es posible, pero a veces se puede prevenir dando suficiente agua y Psyllium diariamente. El colesevelam parece ser menos probable que cause dispepsia, inflamación y estreñimiento que el colestipol. No se ha estudiado el efecto de la colestiramina y el colestipol en la absorción de la mayoría de los fármacos. Estas dos resinas se unen y previenen la absorción de muchos medicamentos, incluidas algunas tiazidas, furosemida, propranolol, L-tiroxina, digoxina, warfarina y algunas estatinas. Colesevelam no parece interferir con la absorción de vitaminas liposolubles o fármacos como digoxina, lovastatina, warfarina, metoprolol, quinidina y ácido valproico. El colesevelam reduce la concentración máxima y el área bajo la curva del verapamilo de liberación sostenida en 31% y 11%, respectivamente. En ausencia de información contraria, la prudencia sugiere tomar cualquier otro medicamento 1 hora antes o 3 a 4 horas después de una dosis de colesevelam o colestipol. La seguridad y eficacia de colesevelam no se ha estudiado en pacientes pediátricos ni en mujeres embarazadas.

2.11.6 Inhibición específica de la absorción intestinal de colesterol: ezetimiba

Ezetimibe es el primer compuesto aprobado para reducir el colesterol total y el LDL-C al inhibir la absorción de colesterol en los enterocitos del intestino delgado. Reduce el colesterol LDL en aproximadamente un 20% y se puede usar además de las estatinas⁴¹.

2.11.6.1 Mecanismo de acción

Ezetimibe inhibe la absorción de colesterol luminal por los enterocitos yeyunales mediante la inhibición de la proteína transportadora tipo Niemann-Pick 1 C1. En humanos, la ezetimiba reduce la absorción de colesterol en un 54%, lo que produce un aumento compensatorio en la síntesis de colesterol que puede contrarrestarse con un inhibidor de la síntesis de colesterol (por ejemplo, estatina o inhibidor de ATP, citrato lipasa [ACL]). La consecuencia de la inhibición de la absorción intestinal de colesterol es una reducción en la incorporación de este a los quilomicrones; esto disminuye el suministro de colesterol al hígado mediante los remanentes de quilomicrones. El contenido disminuido de colesterol en los remanentes puede reducir la aterogénesis en forma directa, ya que los remanentes de quilomicrones son lipoproteínas con alto potencial aterógeno. El suministro reducido de colesterol intestinal al hígado mediante los remanentes de quilomicrones estimula la expresión de genes hepáticos que regulan la expresión de los receptores de LDL y la biosíntesis de colesterol. La mayor expresión de los receptores hepáticos de LDL intensifica la eliminación de LDL-C del plasma. La ezetimiba reduce la concentración de LDL-C en 15% a 20%⁴¹.

2,11.6.2 Absorción, distribución, metabolismo y excreción

Ezetimibe es altamente insoluble en agua, lo que impide los estudios de biodisponibilidad. Después de la ingestión, se absorbe y se glucuroniza en el epitelio intestinal, luego de lo cual se transfiere a la circulación enterohepática. Los estudios farmacocinéticos han demostrado que aproximadamente el 70 % se excreta en las heces y aproximadamente el 10 % en la orina (como conjugado de glucurónido). Los secuestradores de ácidos biliares interfieren con la absorción de ezetimiba y estas dos clases de fármacos no deben administrarse conjuntamente⁴¹.

2.11.6.3 Efectos terapéuticos

El papel de ezetimiba como monoterapia en pacientes con colesterol LDL elevado generalmente se limita a un pequeño grupo de pacientes intolerantes a las estatinas. El efecto de la ezetimiba complementa el de las estatinas y el del inhibidor del LCA, el ácido bempedoico. La terapia dual con ezetimiba y una de estas dos clases de fármacos previene tanto los aumentos en la síntesis de colesterol inducidos por ezetimiba como los aumentos en la absorción de colesterol inducidos por estatinas, lo que conduce a reducciones aditivas en las concentraciones de LDL. Las reducciones de LDL-C con las dosis más altas de simvastatina y ezetimiba son similares a las de las estatinas de alta intensidad. El colesterol LDL se reduce más con estatinas y ezetimiba/ácido bempedoico que con la estatina sola⁴¹.

2.11.6.4 Preparaciones y uso

La ezetimiba está disponible en tabletas de 10 mg que pueden tomarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Puede tomarse en combinación con otros fármacos para la dislipidemia excepto los fijadores de ácidos biliares, que inhiben su absorción. Se aprobó una tableta combinada que contiene 10 mg de ezetimiba y varias dosis de simvastatina (10, 20, 40 u 80 mg). También se aprobó una combinación de 10 mg de ezetimiba con 180 mg de ácido bempedoico en forma de tableta y puede usarse sola o en combinación con una estatina⁴¹.

2.11.6.5 Efectos adversos e interacciones farmacológicas

No se han observado efectos secundarios específicos, aparte de reacciones alérgicas raras, en pacientes que usan ezetimiba. Debido a que todas las estatinas están contraindicadas en mujeres embarazadas y lactantes, las mujeres en edad fértil no deben usar la terapia combinada de ezetimiba y estatinas sin anticoncepción⁴¹.

2.11.7. Inhibidores de la PCSK-9

La PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9) es una enzima que interfiere en la degradación de los receptores de LDL en los hepatocitos (se expresa menos

en riñones e intestinos), facilitando que su oclusión reduzca dicha degradación, asegurando que los receptores estén continuamente funcionando, lo que permite una mayor absorción y eliminación de partículas LDL del plasma, lo que reduce las concentraciones plasmáticas de las mismas⁴².

11.7.1 Mecanismo de Acción

El mecanismo de acción es la inhibición de PCSK9 por anticuerpos monoclonales, que protegen los receptores LDL-C y aumentan su función y la inhibición de la síntesis de VLDL-C, lo que conduce a una disminución de los niveles de cLDL sin la mediación del receptor de LDL¹⁷.

Se han diseñado varios medicamentos para bloquear los efectos de PCSK9. Los más importantes, ya en uso clínico, son los anticuerpos monoclonales diseñados para bloquear la unión de PCSK9 al receptor de LDL: evolocumab, alirocumab y bococizumab. En estudios in vivo, estos agentes, además de reducir los niveles de LDL-C, tienen efectos antiinflamatorios y son reductores de placa⁴².

El descubrimiento del papel de las proteínas proconvertasa-subtilisina-kexina-PCSK9 en el metabolismo de LDL-C ha estimulado el desarrollo de nuevas terapias que pueden reducir el colesterol unido a estas lipoproteínas. Los inhibidores de PCSK9, ya sea como agentes individuales o en combinación con estatinas, tienen la capacidad de reducir significativamente los niveles de LDL-C. Aunque aún no se ha probado por completo, estos agentes pueden proporcionar beneficios cardiovasculares significativos, especialmente en pacientes de alto riesgo. Se sintetiza principalmente en el hígado y en menor grado en el intestino⁴³.

El Evolocumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que inhibe PCSK9 y reduce el LDL-C hasta en un 60 %. Se suministra como una solución inyectable en jeringas precargadas de dos concentraciones [jeringa o pluma precargada (140 mg) y cartucho (420 mg)] para uso en dispensadores automáticos. Las inyecciones se administran por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo. La dosis recomendada es de 140 mg cada 2 semanas o 420 mg una vez al mes. Esta última es la dosis inicial recomendada para

HFHo y se puede aumentar a 420 mg cada 2 semanas. Tiene una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 82% y se metaboliza como una proteína, descomponiéndose en pequeños péptidos y aminoácidos. No se espera una excreción renal significativa. No se requiere ajuste para insuficiencia hepática o renal de leve a moderada. Todavía no hay estudios en insuficiencia renal o hepática grave, por lo que no se recomienda su uso en estos casos. Tampoco se recomienda su uso en mujeres embarazadas o lactantes, ya que se sabe que atraviesa la placenta, aunque los datos sobre las concentraciones en la leche materna son insuficientes¹⁷.

En el estudio FOURIER, que incluyó a 27.564 pacientes, aportó datos sobre la eficacia de Evolocumab en la reducción de c-LDL y eventos cardiovasculares en prevención secundaria durante 2,2 años de tratamiento⁴⁴.

El alirocumab son anticuerpos monoclonales también totalmente humanos que inhiben PCSK9 y ayudan a reducir el LDL-C entre un 36 % y un 59 %. Se presenta como una solución inyectable en una jeringa precargada o en una pluma precargada en jeringa de 75 o 150 mg. La inyección se hace debajo de la piel en el abdomen, el muslo o el brazo. La dosis recomendada es de 75 mg cada dos semanas, y si se necesita una mayor reducción del colesterol, se puede aumentar a 150 mg cada quince días o 300 mg cada cuatro semanas. Los ajustes deben hacerse después de ocho semanas de tratamiento, según el perfil de lípidos de control¹⁷.

La inhibición máxima de PCSK9 se logró después de 4 a 8 horas de uso. La vida media en estado estacionario es de 17 a 20 días. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 85%, con un volumen de distribución aproximado de 0,04 a 0,05 L/Kg (147). El fármaco se descompone en péptidos y aminoácidos individuales. No tiene efecto sobre las enzimas del citocromo P450 u otras proteínas de transporte¹⁷.

En el estudio ODYSSEY de los efectos de Alirocumab con un total de 18.924 pacientes, se logró una reducción media inicial de LDL-C de 92 mg/dl a 48 mg/dl. También hubo una reducción del 15 % en el criterio principal de valoración combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular isquémico y hospitalización por angina inestable⁴⁴.

La Sociedad Española de Arterioesclerosis publicó un documento recientemente actualizado aclarando la ficha técnica de indicaciones aprobadas para España (tabla 5), pero su uso y distribución realmente está prescrita según las guías publicadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Se trata de medicamentos hospitalarios y de dispensación, y además, sólo se financian en determinadas circunstancias:

Pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota no controlada (LDL-C > 100 mg/dl), con dosis máxima tolerada de estatinas.

Se toleran pacientes con enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) no controlada (LDL-C > 100 mg/dl), con la dosis máxima de estatina.

Todos los pacientes de los grupos anteriores eran intolerantes o contraindicados a las estatinas y tenían cLDL superior a 100 mg/dl.

Evolocumab, pero no alirocumab, está indicado en pacientes, adultos y adolescentes a partir de 12 años, con hipercolesterolemia familiar homocigota no controlada (LDL-C > 100 mg/dl), con dosis máxima tolerada de estatinas.

Tabla 5. Indicaciones de los inhibidores de la PCSK9

Situaciones clínicas	Condiciones adicionales	cLDL
Hipercolesterolemia Familiar Homocigota	Solo para evolocumab	>100 mg/dl
Hipercolesterolemia familiar heterocigota	Menos de 4 factores de riesgo asociados (varones > 30 años, Mujeres > 45 años o menopausia precoz)	> 160 mg/dl
	4 o más factores de riesgo asociados	> 130 mg/dl
	Con diabetes mellitus	> 100 mg/dl
	Con enfermedad cardiovascular	> 70 mg/dl
Prevención secundaria	Estable	>130 mg/dl
	Síndrome coronario agudo (< 1 año)	>100 mg/dl
	Lp (a) > 50 mg/dl	>100 mg/dl
	Diabetes Mellitus+ factor de riesgo adicional	>100 mg/dl
	Más de 2 factores de riesgo adicionales no controlados	>100 mg/dl
	Enfermedad coronaria recurrente o multivazo no revascularizable	>70 mg/dl
	Enfermedad Arterial Periférica sintomática aislada o enfermedad polivascular (afectación de 2 o más territorios)	>70 mg/dl
	Síndrome coronario agudo < 1 año + diabetes	>70 mg/dl
	Insuficiencia renal crónica estadio ≥ 3 + 1 factor de riesgo	>70 mg/dl
Prevención primaria con riesgo muy alto	IRC ≥ 3 b (no en diálisis) + diabetes mellitus	>130 mg/dl
Se han incluidos los supuestos clínicos en los que se calcula un NNT a 5 años menor de 25. El cLDL corresponde al obtenido tras tratamiento optimizado con estatinas, con o sin ezetimiba.		

Fuente: imagen tomada a partir de la referencia⁴².

Para esta autorización, la intolerancia a las estatinas requiere las siguientes condiciones:

1. Poner a prueba al menos dos estatinas diferentes, una con la dosis inicial más baja recomendada y la otra con cualquier dosis.
2. Experimentar reacciones adversas intolerables relacionadas con las estatinas o anomalías de laboratorio significativas que mejoran o se resuelven con la reducción de la dosis o la interrupción de la estatina.
3. Síntomas y anomalías de laboratorio no atribuibles a otras causas como interacciones medicamentosas u otras situaciones de riesgo que aumentan la tolerancia a las estatinas.

2.11.7.2 Efectos adversos e interacciones farmacológicas

Varios estudios clínicos han confirmado un menor riesgo (menos del 1 %) de efectos neurocognitivos en pacientes tratados con anticuerpos inhibidores de PCSK9 en comparación con placebo. Se están realizando investigaciones adicionales para comprender mejor los efectos neurocognitivos a largo plazo de estos medicamentos si los tiene. Los inhibidores de PCSK9 no parecen aumentar significativamente el riesgo de miopatía cuando se usan solos o en combinación con estatinas. Al igual que con otros anticuerpos monoclonales, existe un riesgo ligeramente mayor de infecciones como rinofaringitis, infecciones del tracto urinario e infecciones del tracto respiratorio superior. Las reacciones en el lugar de la inyección se encuentran entre los efectos secundarios más comunes de los anticuerpos y ocurren en menos del 10% de los pacientes. No se conocen interacciones medicamentosas con los inhibidores de PCSK9⁴¹.

2.11.7.3 Derivados del ácido fenoxiisobutírico: fibratos

El primero de la serie fue el clofibrato que es un derivado halogenado del ácido fíbrico. El gemfibrozilo es un ácido no halogenado distinto de los fibratos halogenados. Varios análogos más del ácido fíbrico (p.ej., fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato)

2.11.7.4 Mecanismo de acción

Aún no se conoce el mecanismo por el cual los fibratos reducen los niveles de lipoproteínas y aumentan los niveles de HDL. Muchos de los efectos de estos compuestos sobre los lípidos sanguíneos están mediados por su interacción con los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), que regulan la transcripción de genes. Los fibratos se unen a PPAR α y estimulan la oxidación de ácidos grasos mediada por estos receptores para reducir los triglicéridos, aumentar la síntesis de LPL y disminuir la expresión de apo C-III. El aumento de la síntesis de LPL mejora la eliminación de lipoproteínas ricas en triglicéridos. La disminución de la producción hepática de apoC-III, que actúa como un inhibidor de la eliminación mediada por receptores y la lipólisis, aumenta la eliminación de VLDL. La elevación de HDL mediada por fibrato se debe a la estimulación de PPAR α de la expresión de apoA-I y apoA-II, lo que da como resultado un

aumento de los niveles de HDL-C. El fenofibrato es más efectivo que el gemfibrozil para elevar los niveles de HDL-C. La mayoría de los fibratos tienen efectos antitrombóticos potenciales, incluida la inhibición de la coagulación y la promoción de la fibrinólisis⁴¹.

2.11.7.5 Absorción, distribución, metabolismo y excreción

Los fibratos se absorben rápida y eficientemente (>90%) cuando se toman con alimentos, pero menos eficientemente cuando se toman con el estómago vacío. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 1 a 4 horas. Más de 95% de estos fármacos en el plasma se unen a proteínas, principalmente a la albúmina. La t_{1/2} de los fibratos oscila entre 1,1 horas (gemfibrozil) y 20 horas (fenofibrato). Estos fármacos se distribuyen ampliamente por todo el organismo, con concentraciones en el hígado, los riñones y el intestino superiores a las del plasma. El gemfibrozilo se transmite a través de la placenta. Los fibratos se excretan en gran medida como conjugados de glucurónido (60-90%) en la orina y, en menor medida, en las heces. La excreción de estos fármacos está alterada en la insuficiencia renal⁴¹.

2.11.7.6 Efectos terapéuticos

Los efectos de los derivados del ácido fíbrico sobre las concentraciones de lipoproteínas varían mucho según el perfil de lipoproteínas inicial, la presencia o ausencia de hiperlipoproteinemia hereditaria, las influencias ambientales relevantes y los fibratos específicos utilizados. Los pacientes con hiperlipoproteinemia tipo III (disbetalipoproteinemia) son más sensibles a los fibratos. Los niveles elevados de triglicéridos y colesterol se reducen drásticamente, los xantomas tuberoeruptivos y palmares pueden regresar por completo. También mejoran la angina de pecho y la claudicación intermitente⁴¹.

En pacientes con hipertrigliceridemia leve (p. ej., triglicéridos <400 mg/100 mL), el tratamiento con fibratos reduce los niveles de triglicéridos hasta en un 50 % y aumenta los niveles de HDL-C hasta en un 15 %. Los niveles de LDL-C pueden permanecer sin cambios o pueden aumentar. En la mayoría de los pacientes con HFHe y niveles normales

de triglicéridos, gemfibrozil altera levemente los niveles de LDL-C. Se pueden lograr reducciones de hasta un 20% en algunos pacientes con otros derivados del ácido fibríco. Los fibratos se usan comúnmente para tratar la hipertrigliceridemia severa y el síndrome de quilomicronemia. El tratamiento principal es dejar de beber alcohol y reducir la ingesta de grasas en la dieta tanto como sea posible, pero los fibratos ayudan al aumentar la eliminación de triglicéridos y disminuir la síntesis en el hígado. En pacientes con síndrome de quilomicronemia, la terapia de mantenimiento con fibratos y una dieta baja en grasas mantienen los niveles de triglicéridos por debajo de 1000 mg/100ml, lo que previene los episodios de pancreatitis⁴¹.

2.11.7.7 Preparaciones y uso

Por lo general, el gemfibrozilo se administra en dosis de 600 mg dos veces al día, 30 min antes de las comidas de la mañana y de la noche. El fenofibrato está disponible en tabletas de 48 y 145 mg y en cápsulas con 67, 134 o 200 mg. La sal colina del ácido fenofibríco está disponible en cápsulas de 45 y 135 mg. Las dosis equivalentes de las formulaciones de fenofibrato son 135 mg de la sal colina, 145 mg de fenofibrato y 200 mg de fenofibrato micronizado (disponible en cápsulas). Los fibratos son los fármacos preferidos para el tratamiento de pacientes con hiperlipoproteinemia tipo III, así como a aquellos con hipertrigliceridemia grave (triglicéridos >1 000 mg/100 mL) que tienen riesgo de pancreatitis. Un estudio clínico con asignación al azar de fenofibrato agregado a un régimen de fondo con estatinas no registró una reducción adicional en el riesgo de ASCVD (ACCORD Study Group, 2010). En 2016, la FDA retiró la aprobación para el uso de fenofibrato además de estatina para reducir el riesgo de ASCVD⁴¹.

2.11.7.8 Efectos adversos e interacciones farmacológicas

Los compuestos de ácido fibríco son generalmente bien tolerados. Los efectos secundarios gastrointestinales ocurren en hasta 5 % de los pacientes. Los efectos secundarios raros incluyen exantema, urticaria, pérdida de cabello, mialgia, fatiga, cefalea,

impotencia y anemia. Se han informado ligeras elevaciones en la transaminasa hepática y la fosfatasa alcalina. Se ha informado que clofibrato, bezafibrato y fenofibrato potencian los efectos de la warfarina. Puede ser apropiado monitorear de cerca el tiempo de protrombina y reducir la dosis de warfarina.

El síndrome de miopatía es raro en pacientes que toman clofibrato, gemfibrozilo o fenofibrato y puede ocurrir hasta en el 5% de los pacientes tratados con una combinación de gemfibrozilo y estatinas en dosis altas. Gemfibrozilo inhibe la captación hepática de estatinas mediada por OATP1B1 y compite con las mismas glucuronosiltransferasas que metabolizan la mayoría de las estatinas. Por lo tanto, la administración de ambos medicamentos juntos puede aumentar los niveles de ambos medicamentos. Los pacientes que toman esta combinación deben ser monitoreados a intervalos de 3 meses con un historial cuidadoso y medición de los niveles de creatina quinasa hasta que se observe un patrón estable. El fenofibrato es glucuronizado por una enzima que no está involucrada en la glucuronidación de las estatinas. Por lo tanto, es menos probable que la terapia combinada con fenofibrato y una estatina cause miopatía que la terapia combinada con gemfibrozilo y una estatina. Todos los fibratos aumentan la propensión de la bilis a formar cálculos. El uso de clofibrato se asocia con un mayor riesgo de cálculos biliares. La insuficiencia renal es una contraindicación relativa para el uso de derivados del ácido fibríco, al igual que la disfunción hepática. Los fibratos no deben ser utilizados por niños o mujeres embarazadas⁴¹.

Ilustración 11. Características Farmacocinéticas de los derivados del ácido fibríco.

	Biodisponibilidad (%)	t _{1/2} (h)	V _d (L)	Unión a proteínas (%)	Eliminación urinaria (%)	Dosis (mg/día)
Bezafibrato	100	2	17	94-96	50	600
Clofibrato	>95	18-25 (ácido clofibríco)	7-14	92-97	50	2.000
Fenofibrato		19-26 (ácido fenofibríco)	61	99	¿30?	300-500
Gemfibrozilo	100	1,5	—	95	60	900-1.200

Fuente: Imagen tomada de la referencia³⁷.

2.11.8 Ácidos de Omega 3

2.11.8.1 Mecanismo de acción

Los ácidos grasos omega-3, a menudo ésteres de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), reducen los triglicéridos VLDL y se utilizan como suplementos dietéticos para tratar pacientes adultos con hipertrigliceridemia grave. La dosis oral diaria para pacientes con hipertrigliceridemia grave es de 3 a 4g diarios con alimentos, etilo de icosapenteno un éter etílico de EPA altamente purificado disponible en cápsulas de 1 y 0,5 g, está aprobado por la FDA para la terapia adyuvante en pacientes con hipertrigliceridemia. La ingesta oral diaria para adultos es de 4g/día, tomados dos veces al día con las comidas⁴¹.

2.11.8.2 Absorción, distribución, metabolismo y excreción

El intestino delgado absorbe el EPA y el DHA, los cuales se oxidan en el hígado, similar a los ácidos grasos provenientes de fuentes dietéticas. La $t_{1/2}$ de eliminación aproximada es de 50 a 80 h⁴¹.

2.11.8.9 Efectos terapéuticos

El aceite de pescado u otros productos que contienen ácidos grasos omega 3 se encuentran entre herbolarios, vitamínicos o nutricionales de venta libre más populares que se compran cada año. Comer pescado y complementarlo con suplementos de aceite de pescado solo debe considerarse en pacientes con enfermedades cardíacas o niveles altos de triglicéridos. Niveles y siempre debe ser discutido con un médico.

Los aceites de pescado que se venden solo con prescripción, casi siempre en dosis más altas que las disponibles en productos de venta sin receta (1 a 1.2 g) y que contienen una combinación de EPA y DHA. El etilo de icosapenteno no contiene DHA. Las mezclas que contienen tanto EPA como DHA han aumentado el LDL-C en pacientes con

hipertrigliceridemia grave, mientras que los estudios con productos que solo tienen EPA sugieren que no producen un aumento significativo del LDL-C, al tiempo que reducen los triglicéridos. Pacientes que presenten a diabetes no controlada y el consumo excesivo de alcohol, siempre deben corregirse antes de iniciar el tratamiento.

Los productos de prescripción con omega 3 casi siempre tienen indicaciones de la FDA para concentraciones de triglicéridos de 500 mg/100 mL o más, muchas organizaciones profesionales sugieren que tales productos deben limitarse a pacientes con valores de 1 000 mg/100 mL o más, que tienen el riesgo más alto de pancreatitis.

Estudios realizados comparando fármacos de estatinas entre ácidos graso omega 3 no se observó una reducción adicional en el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica con el uso de ácidos grasos omega 3, poniendo en duda el uso de aceites de pescado, sin embargo, pacientes con hipertrigliceridemia que tomaron 4 g/día de etilo de icosapento experimentaron una disminución de eventos cardiovasculares⁴¹.

2.11.8.10 Efectos adversos e interacciones farmacológicas

Los efectos adversos incluyen artralgia, náusea, eructos con sabor a pescado, dispepsia y aumento en las concentraciones de LDL-C. Debido a que los ácidos grasos omega 3 pueden prolongar el tiempo de sangrado, los pacientes que toman anticoagulantes deben mantenerse bajo vigilancia. El etilo de icosapento también puede elevar el riesgo de fibrilación y aleteo auriculares⁴¹.

2.11.9 Ácido nicotínico (niacina)

El niacina es un complejo de vitamina B soluble en agua que funciona como una vitamina solo después de convertirse en nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) o nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP). Tanto el niacina como sus amidas se pueden administrar por vía oral como fuentes de niacina debido a su función como vitaminas, pero solo el niacina afecta los niveles de lípidos. El efecto hipolipemiante de este medicamento logra su efecto vitamínico. Necesita una dosis más alta de la que necesita⁴¹.

2.11.9.1 Mecanismo de acción

En el tejido adiposo, la niacina inhibe la lipólisis de triglicéridos mediante la lipasa sensible a hormonas, lo que reduce el transporte de ácidos grasos libres al hígado y disminuye la síntesis hepática de triglicéridos. La lipasa sensible a hormonas se activa mediante las catecolaminas y la hormona adrenocorticotrópica (ACTH, adrenocorticotropic hormone). Se inhibe por efecto de la insulina. El niacina puede ejercer sus efectos en la lipólisis mediante la estimulación de receptores acoplados a proteína G (GPR109A) que se acopla con G_i e inhibe la síntesis de AMP cíclico en los adipocitos. En el hígado, el niacina reduce la síntesis de triglicéridos porque inhibe tanto la síntesis como la esterificación de ácidos grasos, efectos que aumentan la degradación de la apo B. La reducción en la síntesis de triglicéridos disminuye la producción hepática de VLDL, lo que explica los valores más bajos de LDL. Este fármaco también intensifica la actividad de la LPL, una acción que fomenta la eliminación de los quilomicrones y los triglicéridos de la VLDL. Eleva los valores de HDL-C porque reduce la eliminación fraccional de la apo A-I en la HDL, no porque intensifique la síntesis de HDL⁴¹.

2.11.9.2 Absorción, distribución, metabolismo y excreción

Hay varias formas de niacina disponibles. El niacina cristalino (liberación inmediata o programada [IR]) se refiere a tabletas de niacina que se disuelven rápidamente, se absorben casi por completo y producen niveles sanguíneos máximos dentro de los 30 a 60 minutos posteriores a la ingestión. El ácido nicotínico tiene una $t_{1/2}$ de aproximadamente 20 a 48 minutos, por lo que el niacina cristalino debe dosificarse dos o tres veces al día. El niacina de liberación prolongada (ER) se refiere a formulaciones que liberan niacina continuamente durante períodos variables de tiempo después de la ingestión. Por ejemplo, el tiempo para alcanzar la concentración sérica máxima de niacina ER es de a 5 horas. Hay pocos datos sobre la farmacocinética del niacina comercial de liberación sostenida, pero se dice que estos suplementos están formulados para ser de liberación sostenida. En dosis bajas, el hígado absorbe la mayor parte del niacina. Solo el metabolito principal, el ácido

nicotínico, se encuentra en la orina. A dosis altas, una mayor proporción del fármaco se excreta en la orina como ácido nicotínico inalterado.

2.11.9.3 Efectos terapéuticos

El niacina está indicado para el tratamiento de la hipertrigliceridemia y el LDL-C elevado. Solo hay dos formulaciones aprobadas por la FDA de este medicamento, ER e IR. Existen otras formulaciones comercializadas como suplementos dietéticos que contienen dos ingredientes derivados del niacina, hexanicotinato de inositol y ribósido de nicotinamida. Sin embargo, debido a que no están aprobados por la FDA, estos suplementos dietéticos no pueden afirmar que tratan una afección médica específica, solo para apoyar la salud general (por ejemplo, los anuncios pueden decir "Corazón" (puede incluir "apoya la salud de Debido al potencial de daño hepático grave, las preparaciones de niacina sin receta deben evitarse en pacientes sin supervisión médica.

La niacina regular o cristalina en dosis de 2-6 g/día reduce los triglicéridos en un 35-50% (tan eficaz como los fibratos y las estatinas). El efecto máximo ocurre en 4-7 días. Es posible una reducción del 25% en LDL-C a dosis de 4,5-6 g/día. Se necesitan de 3 a 6 semanas para obtener el máximo efecto. El niacina es el fármaco más eficaz para aumentar el HDL-C (30,40 %), pero es menos eficaz en pacientes con HDL-C <35 mg/100 ml. Además, es el único fármaco hipolipemiante que provoca una reducción significativa de la Lp(a). A pesar de sus efectos beneficiosos sobre los lípidos, los efectos secundarios del niacina limitan su uso (consulte la sección de efectos secundarios a continuación)⁴¹.

2.11.9.4 Preparaciones y uso

Las tabletas de niacina cristalina están disponibles sin prescripción en diversas concentraciones, desde 50 hasta 500 mg, y con prescripción, en tabletas de 500 mg. El niacina ER está disponible en tabletas de 500, 750 y 1 000 mg. La dosis de niacina por prescripción para el tratamiento de la dislipidemia varía según la formulación. El niacina ER debe iniciarse con 500 mg a la hora de acostarse y

aumentarse 500 mg cada 4 semanas hasta un máximo de 2 000 mg/día. El niacina IR debe iniciarse con 250 mg cada noche y aumentarse cada 4 a 7 días hasta un máximo de 1 500 a 2 000 mg/día. Este último medicamento puede ajustarse luego cada 2 a 4 semanas hasta un máximo de 6 000 mg/día en pacientes con alteraciones marcadas en los lípidos. Sin embargo, el riesgo de efectos adversos aumenta con dosis superiores a 2 000 mg/día. Es preciso medir las transaminasas, albúmina sérica, glucosa en ayuno y ácido úrico antes del tratamiento, cada 6 a 12 semanas durante el primer año y cada 6 meses después de eso⁴¹.

2.11.9.5 Efectos adversos e interacciones farmacológicas

Dos efectos secundarios del niacina son el enrojecimiento e dispepsia, lo cual limitan la adherencia del tratamiento. Los efectos en la piel incluyen enrojecimiento y picazón en la cara y la parte superior del cuerpo, erupciones cutáneas y engrosamiento de la epidermis. Debido a que el rubor y el prurito se asociada están mediados por prostaglandinas, la administración de aspirina al menos 30 minutos antes de cada dosis de niacina puede reducir el rubor en muchos pacientes. El rubor también puede disminuirse si el tratamiento se inicia con dosis bajas (250 a 500 mg c/24 h) y si el fármaco se toma después de una comida, este síntoma empeora al comienzo del tratamiento o al aumentar la dosis, pero se resuelve en la mayoría de los pacientes después de 1 a 2 semanas con una dosis estable. Es más probable que ocurra rubor cuando se toma niacina con bebidas calientes o alcohol. La piel seca, una queja frecuente, puede corregirse con el uso de humectantes y la acantosis nigricans con lociones que contienen ácido salicílico. Tomar el medicamento después de las comidas reduce la posibilidad de dispepsia y episodios raros de náuseas, vómitos y diarrea. Los pacientes con antecedentes de úlceras pépticas o enfermedad hepática no deben tomar niacina, al igual para aquellos que consumen grandes cantidades de alcohol. Los dos efectos colaterales graves más frecuentes son la hiperglucemia y la hepatotoxicidad, manifestada por aumento de las transaminasas séricas. Hay informes de que tanto el niacina IR (cristalina) como la ER causan toxicidad hepática grave, en particular con dosis superiores a 2 g/día. La hepatotoxicidad es más probable con formulaciones de liberación prolongada. Los pacientes afectados experimentan fatiga y

debilidad semejantes a las gripales; por lo general se elevan las concentraciones de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa (ALT), la albúmina sérica disminuye y las concentraciones de colesterol total y LDL-C descienden en forma sustancial. El niacina debe usarse con precaución ya que la resistencia a la insulina inducida por el niacina puede causar hiperglucemia severa en personas con diabetes Mellitus. Los valores deben controlarse al menos semanalmente hasta que se estabilicen. El niacina también puede aumentar los niveles de ácido úrico y reactivar la gota. La gota es una contra indicación relativa para el uso de este medicamento. Los efectos secundarios reversibles menos comunes son la ambliopía tóxica y la maculopatía tóxica. Se han notificado taquiarritmia y fibrilación auricular, con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada. El niacina también se ha asociado con defectos de nacimiento en animales de laboratorio y no debe ser utilizada por mujeres embarazadas; El uso concurrente de niacina y una estatina pueden causar miopatía. Dos estudios con asignación al azar valoraron el niacina como tratamiento agregado a una estatina, en comparación con monoterapia de estatinas; no se encontró reducción adicional en el riesgo de ASCVD, a pesar de mejores parámetros de lipoproteínas. Con base en esta evidencia, la FDA eliminó la indicación para el uso de niacina además de una estatina y retiró la aprobación para las formulaciones combinadas de estatina que contienen niacina (FDA, 2016). El niacina aún puede considerarse como monoterapia en un paciente intolerante a las estatinas⁴¹.

Ilustración 12 Resumen de fármacos, uso terapéutico y farmacología clínica

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)		
Atorvastatina		•Contraindicados en el embarazo
Fluvastatina	•Los fármacos más efectivos y mejor tolerados para tratar las dislipidemias, en especial las elevaciones de LDL-C	•Hepatotoxicidad (1 caso por millón de años-persona de uso); medir las enzimas hepáticas (ALT) en la basal y luego solo cuando haya indicación clínica
Lovastatina		
Pitavastatina		
Rosuvastatina		
Pravastatina		
Simvastatina		

		días); ↑ riesgo con la dosis y la administración concomitante de fármacos que interfieren con el catabolismo o la captación hepática de la estatina
Inhibidor de la absorción de colesterol		
Ezetimiba	<ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia en pacientes con ↑ LDL-C que no toleran la estatina • Combinación con estatina o ácido bempedoico → reducciones aditivas de LDL-C 	<ul style="list-style-type: none"> • Los fijadores de ácidos biliares inhiben la absorción de ezetimiba; evitar su uso concurrente • En general, un fármaco bien tolerado, pero se ha informado rabdomiólisis con la monoterapia y con la adición de fármacos con vínculo conocido con un mayor riesgo (p. ej., fibratos) • El tratamiento combinado está contraindicado en el embarazo
Resinas fijadoras de ácidos biliares		
Colestiramina Colestipol Colesevelam	<ul style="list-style-type: none"> • Tal vez los fármacos reductores de lípidos más seguros (sin absorción sistémica) • Recomendados para pacientes de 11 a 20 años de edad 	<ul style="list-style-type: none"> • Efectos colaterales gastrointestinales frecuentes: distensión, dispepsia, estreñimiento • La colestiramina y el colestipol se unen e interfieren con la absorción de muchos fármacos; administrar todos los demás fármacos 1 h antes o 3 a 4 h después de la dosis de una resina de unión con ácidos biliares • La hipertrigliceridemia grave es una contraindicación para el uso de colestiramina y colestipol; ↑ las

		concentraciones de triglicéridos
Ácido nicotínico		
Niacina	<ul style="list-style-type: none"> •Efecto favorable en todos los parámetros lipídicos; el fármaco más efectivo para aumentar el HDL-C; también reduce los triglicéridos y el LDL-C 	<ul style="list-style-type: none"> •Contraindicada en el embarazo, enfermedad ulcerosa péptica, uso concurrente de estatinas, gota •El rubor, prurito y la dispepsia limitan el apego terapéutico del paciente •Episodios más raros de náusea, vómito y diarrea •Hepatotoxicidad, manifestada por ↑ de transaminasas séricas •Hiperglucemia y resistencia a la insulina inducidas por niacina; en pacientes con diabetes diagnosticada o sospechada, la glucemia debe vigilarse al menos cada semana hasta que permanezca estable •La hepatotoxicidad es más probable con el uso de formas ER de ácido nicotínico (vs formas IR)
Derivados de ácidos fibricos (fibratos)		

Gemfibrozilo Fenofibrato No en Estados Unidos: Ciprofibrato Bezafibrato	<ul style="list-style-type: none"> •Fármacos habituales para el tratamiento de la quilomicronemia, hiperlipidemia con hiperlipoproteinemia tipo III, hipertrigliceridemia grave (triglicéridos >1 000 mg/100 mL) 	<ul style="list-style-type: none"> •Efectos colaterales GI hasta en 5% de los pacientes •Contraindicado en niños y en el embarazo •Puede haber un síndrome de miopatía en pacientes que toman clofibrato, gemfibrozilo o
---	--	---

		<p>fenofibrato</p> <ul style="list-style-type: none"> •La FDA retiró la aprobación para la administración conjunta de fibratos con estatinas •La insuficiencia renal, enfermedad vesicular y disfunción hepática son contraindicaciones relativas.
Ésteres de etilo de ácidos grasos omega 3		
<p>Ácidos grasos omega-3 (EPA, DHA y etilo de icosapento)</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Adjunto para tratar la hipertrigliceridemia grave (triglicéridos >1 000 mg/100 mL) •Etilo de icosapento •Adjunto al tratamiento máximo tolerado con estatinas para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en adultos con concentraciones de triglicéridos \geq150 mg/100 mL •Adjunto a la dieta en adultos con hipertrigliceridemia grave (triglicéridos \geq500 mg/100 mL) 	<ul style="list-style-type: none"> •Los efectos adversos incluyen artralgias, náusea, eructos con sabor a pescado, dispepsia y aumento de LDL •Como los ácidos grasos omega 3 pueden prolongar el tiempo de sangría, los pacientes que toman anticoagulantes deben vigilarse
Inhibidores de PCSK9 (anticuerpo monoclonal)		
<p>Alirocumab Evolocumab</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Para \downarrow el riesgo de infarto miocárdico, accidente cerebrovascular y angina inestable que requiere hospitalización en pacientes con enfermedad 	<ul style="list-style-type: none"> •Son posibles la hipersensibilidad o reacciones en el sitio de inyección •Los fármacos más efectivos para reducir el LDL-C •Como con otros anticuerpos monoclonales, puede

	<p>cardiovascular establecida</p> <ul style="list-style-type: none"> •Para ↓ el LDL-C como tratamiento auxiliar solo o en combinación con otro fármaco reductor de LDL-C en adultos con HeFH •Para ↓ las concentraciones de LDL-C como tratamiento auxiliar en combinación con otros fármacos reductores de LDL-C en adultos con HoFH 	<p>haber síntomas seudogripales, rinofaringitis, infecciones de vías respiratorias altas</p> <ul style="list-style-type: none"> •Se usa además de dosis máximas toleradas de estatinas •La diabetes mellitus se relaciona con evolocumab (9%); grandes descensos de LDL-C (a <25 mg/100 mL) relacionados con alirocumab
PCSK9 Inhibidor (siRNA)		
Inclisiran	<ul style="list-style-type: none"> •Reducir el LDL-C como tratamiento adjunto con dieta y régimen máximo tolerado de estatinas para tratar a adultos con HeFH que requieren reducción adicional de LDL-C •Reducir el LDL-C como tratamiento adjunto con dieta y régimen máximo tolerado de estatinas para tratar a adultos con ASCVD clínica que requieren disminución adicional del LDL-C 	<ul style="list-style-type: none"> •Posibles reacciones en el sitio de inyección •Usado además de las dosis máximas toleradas de estatinas (mecanismo complementario) •Efectos duraderos para reducir las concentraciones séricas de PCSK9 y LDL-C (administración cada 6 meses en estado de equilibrio) •Contraindicado en el embarazo
Inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómica hepática		
Lomitapida	<ul style="list-style-type: none"> •Se usa como tratamiento auxiliar a la dieta para reducir el LDL-C, colesterol total, apo B y no HDL-C en pacientes con HoFH 	<ul style="list-style-type: none"> •En pacientes con HoFH, reducción del LDL-C en 40% a 50% •Los efectos adversos incluyen síntomas gastrointestinales, aumento de

		<p>enzimas hepáticas séricas y aumento de la grasa hepática.</p> <ul style="list-style-type: none"> •El fármaco se usa bajo una Risk Evaluation and Mitigation Strategy de la FDA debido a la hepatotoxicidad (es decir, aumento de transaminasas y esteatosis hepática) •Los pacientes deben tomar complementos diarios que contienen 400 IU de vitamina E, 200 mg de ácido linoleico, 210 mg de ácido α-linoleico, 110 mg de EPA y 80 mg de DHA
Inhibidor de la ATP-citrato liasa		
Ácido bempedoico	<ul style="list-style-type: none"> •Usado en pacientes intolerantes a la estatina o que no alcanzan las concentraciones deseadas de LDL-C con estatinas •Monoterapia en pacientes intolerantes a las estatinas •Tratamiento combinado con estatinas y combinación en dosis fija con ezetimiba 	<ul style="list-style-type: none"> •Tasas bajas de efectos adversos en estudios clínicos •Pueden aumentar el valor de ácido úrico sanguíneo, lo que conlleva el riesgo de gota
Inhibidor de la proteína 3 semejante a angiopoyetina (anticuerpo monoclonal)		
Evinacumab-dgnb	<ul style="list-style-type: none"> •Usado como tratamiento auxiliar a los fármacos hipolipemiantes y dieta en pacientes con HoFH 	<ul style="list-style-type: none"> •En pacientes con HoFH con fármacos reductores de lípidos,

		reducción de 50% del LDL-C •Posibles reacciones graves de hipersensibilidad; contraindicado en el embarazo
--	--	---

Fuente: imagen tomada de la referencina⁴¹.

2.12 Beneficios del Tratamiento

Se ha comprobado mediante estudios a lo largo de la vida que el uso de los medicamentos utilizados para las dislipidemias tiene gran efectividad en disminuir la probabilidad de ataques cardíacos o cardiovasculares a pesar de que los pacientes presentan resistencia a la insulina o hipertrigliceridemias por motivos de una elevada producción de VLDL.

Como todo medicamento farmacológico tiene efectos secundarios, pero estos se han presentado en pocos de los pacientes que se benefician del tratamiento, al igual que el riesgo es mínimo para el beneficio para el que esto presenta.

2.13 Educación

Es muy importante recomendar a todos los pacientes, en especial a los que tienen el LDL-c alto a someterse a modificaciones en el estilo de vida, tales como la pérdida de peso, ejercicio y dietas bajas en grasas saturadas.

El estudio del Programa de Clínicas de Lípidos del Reino de 2508 sujetos encontró que, solo con la dieta, el 60 por ciento de los sujetos tuvo una reducción media en el peso corporal del 1,8 por ciento, que se asoció con reducciones del 5 al 7 por ciento en suero total y LDL-C⁴⁵.

El manejo dietético debe centrarse en lograr y mantener un peso saludable, es decir, reducir la ingesta de carbohidratos simples, especialmente alimentos y bebidas con alto índice glucémico y alto contenido de fructosa. Se recomienda un cambio en los tipos de grasas; reducir grasas saturadas frente a las poliinsaturadas y monoinsaturadas. Se

recomienda un mayor consumo de pescado que contenga altas cantidades de ácidos grasos omega-3.

El consumo de alcohol para pacientes con hipertrigliceridemia moderada a grave (con o sin pancreatitis previa), se recomienda abstenerse del consumo de alcohol. Ya que el alcohol puede aumentar más los niveles de TG, lo que podría precipitar la pancreatitis.

2.14 Recomendaciones

Está claro que el objetivo inicial del control del perfil lipídico debe basarse en el riesgo basal del paciente, aplicando diferentes escalas de riesgo (idealmente ajustándose a la población específica). Una vez que se ha establecido el riesgo, el LDL-C debe ser el objetivo principal de manejo (<55, <70, <100, <130 mg/dL) o reducirse en un 30 % a 50 % o >50 % del nivel inicial de LDL -C (con tratamiento con estatinas de intensidad moderada o alta, respectivamente). El tratamiento hipolipemiente de elección para reducir el LDL-C es una estatina. Si el individuo no está alcanzando el objetivo de C-LDL con la dosis habitual de una estatina, se pueden agregar ezetimiba, un secuestrante de ácidos biliares (BAS) o fármacos más nuevos como iPCSK9 (aunque el nivel de evidencia varía)¹⁷.

En sujetos que han logrado la meta deseada de C-LDL con estatinas, pero continúan teniendo niveles elevados de Tg (>200 mg/dL), se debe calcular el colesterol no HDL; Si este último supera el valor objetivo establecido de LDL-C de 30 mg/dl, se debe añadir fibrato a la estatina (siempre que existan otros factores de riesgo o cuando esté presente al menos un RCDV intermedio). Ante la necesidad de combinar una estatina con un fibrato, se debe considerar el ácido fenofíbrico (o fenofibrato), el bezafibrato o el ciprofibrato como primera opción (por el menor riesgo de interacciones medicamentosas con las estatinas), dejando como segunda opción el gemfibrozilo (por el menor riesgo de interacciones farmacológicas con estatinas) posibilidad de un mayor riesgo de efectos secundarios relacionados cuando se combina con estatinas)

En pacientes con niveles de triglicéridos > 500 mg/dL, la estrategia inicial es reducir los triglicéridos, mediante intervenciones farmacológicas y no farmacológicas (debido al alto riesgo de pancreatitis en estos individuos); tan pronto como el nivel de triglicéridos

esté por debajo de 400 mg/dL, se debe recalcular el LDL-C y devolver al paciente al objetivo esperado de acuerdo con su riesgo basal¹⁷.

Las medidas para mejorar los hábitos alimenticios y el estilo de vida contribuyen a la prevención y reducción de las complicaciones provocadas por la dislipidemia. La clave para prevenir la dislipidemia es una dieta adecuada en calorías que cubra las necesidades de gasto diario con un aumento del tiempo y la intensidad de la actividad física; en resumen, se establecen las principales recomendaciones⁴⁶:

Tabla 6. Cambios Terapéuticos del Estilo de Vida que Influyen en la Dislipidemia

- 1. Mantener un peso saludable**
 - Peso normal = IMC 20 – 25.
 - Reducción del 5 - 10 % del peso, si el paciente tiene sobrepeso.
- 2. Ingesta de calorías totales diarias recomendadas (CTDR)**
 - Ingesta de CTDR \approx 25 - 30 Kcal x Kg de peso ideal.
 - Distribución = Hidratos de Carbono (HC) < 50 %, Grasas 25 - 35 %. Proteínas 15 - 20 %.
- 3. Reducción del consumo de carbohidratos (CHO)**
 - < 50 – 60 % de las CTDR.
 - ↓ de azúcares de absorción rápida o de alto índice glucémico.
- 4. Modificación del patrón de consumo de ácidos grasos y colesterol**
 - ↓ Ácidos grasos saturados < 7 % de las CTDR.
 - ↓ Grasas trans < 1 % de CTDR.
 - ↑ Ácidos grasos monoinsaturados > 20 % de CTDR.
 - ↑ Ácidos grasos poli-insaturados > 10 % de CTDR.
 - ↑ Consumo de aceite de oliva.
 - ↓ Colesterol < 200 mg / día.
- 5. Consumo de proteínas**
 - < 15 % de las CTDR.
- 6. Moderar el consumo de alcohol**
 - Hombres = < 3 bebidas al día y/o < 170 g a la semana.
 - Mujeres = < 2 bebidas al día y/o < 100 g a la semana.
- 7. Controlar el consumo de sal**
 - Na⁺ : 3 a 5 g al día (7.5-12.5 g de sal/día).
- 8. Ejercicio físico**
 - Caminar (actividad física moderada) > 150 minutos a la semana o 75 minutos de actividad física más vigorosa a la semana. Debe combinarse con ejercicios de resistencia para prevenir la sarcopenia.
- Otros elementos**
 - Agua > 8 vasos al día.
 - Fibra soluble > 20 g al día.
 - > 5 raciones al día de alguno de los siguientes: frutas, vegetales, cereales integrales.
 - Control del estrés psico-social.

Fuente: imagen tomada a partir de la referencia⁴⁶.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Enfoque

Para la presente investigación se utilizó el método de revisión bibliográfica, el cual es una operación de documento para buscar datos publicados o referencias bibliográficas en el mundo para un tema, autor, publicación u obra específica. Esta es una operación retrospectiva que nos brinda información limitada durante un período de tiempo; Hart, define la revisión bibliográfica como "la selección de los documentos disponibles sobre el tema, que contienen información, ideas, datos y evidencias por escrito sobre un punto de vista en particular para cumplir ciertos objetivos o expresar determinadas opiniones sobre la naturaleza del tema y la forma en que se va a investigar, así como la evaluación eficaz de estos documentos en relación con la investigación que se propone"⁴⁷.

Una revisión bibliográfica es un estudio con información selectiva, crítica que combina información relevante de un tema específico con una perspectiva individual o grupal, esta revisiones o investigaciones de literaturas tiene como objetivo recopilar datos de un tema de interés para el investigador en este caso, la importancia del diagnóstico y manejo de las dislipidemias, así mismo analizar la información encontrada y llegar a una conclusión.

La principal diferencia entre una revisión y un trabajo original o artículo de investigación principal es la unidad de análisis, no los principios científicos aplicados⁴⁷.

Distintos autores hacen referencia a múltiples usos de la revisión bibliográfica, pero podemos agrupar los fines de la revisión bibliográfica según tres finalidades principales: el proceso de investigación, la aplicación de la evidencia científica a la práctica clínica y la actualización académica⁴⁷.

Se debe de informar que esta revisión bibliográfica obtenida de fuentes documentales no se utilizó ningún método estadístico para sistematizar la información, por lo que no se evidencia una muestra de investigación ni una hipótesis. El objetivo del estudio, como se mencionó anteriormente, es encontrar artículos científicos que demuestren

la importancia del diagnóstico y manejo de las dislipidemias en instituciones de salud de primer nivel y su impacto en la calidad de vida.

3.2 Diseño

En esta investigación se realizó un estudio de tipo descriptivo, exploratorio y explicativo que pretende abordar el tema a partir de revisiones bibliográficas, donde según Hernandez-Sampieri:

Descriptivo, se busca especificar las propiedades, características y perfiles de personas, grupos, comunidades, procesos, objetos o cualquier otro fenómeno que se someta a un análisis. Es decir, miden o recolectan datos sobre diversos conceptos (variables), aspectos, dimensiones o componentes del fenómeno que se investiga. Exploratorio, se realizan cuando el objetivo es examinar un tema o problema de investigación poco estudiado, del cual se tienen muchas dudas o que no se ha abordado antes. Es decir, cuando la revisión de la literatura reveló que tan solo hay guías no investigadas e ideas vagamente relacionadas con el problema de estudio, o bien, si queremos indagar sobre temas y áreas desde nuevas perspectivas. Explicativa, son más que la descripción de conceptos o fenómenos o el establecimiento de relaciones entre variables; más bien, están diseñados para determinar las causas de los eventos y fenómenos físicos o sociales⁴⁷.

Esta investigación tiene como objetivo el diagnóstico y manejo integral de las dislipidemias en primer nivel de atención.

3.3 Fuentes de Información

Para el siguiente trabajo de revisión bibliográfica, la información de los resultados de la investigación de la presente se sustentó mediante artículos científicos utilizando únicamente fuentes primarias. Estos artículos utilizados son artículos basados en evidencia

científica y grado de recomendación, con el objetivo de realizar medicina basada en evidencia.

Medicina basada en evidencia:

El término medicina basada en la evidencia (MBE) fue acuñado para describir un nuevo enfoque de la docencia y la práctica de la medicina consistente en la utilización consciente y explícita de la mejor evidencia científica clínica disponible procedente de la investigación biomédica como base esencial para la toma de decisiones en la práctica clínica, combinada con la experiencia clínica y los valores y expectativas del paciente en el contexto de los recursos disponibles. Implica, por tanto, un proceso sistemático de búsqueda, evaluación y uso de los hallazgos de la investigación biomédica, aplicando criterios explícitos para evaluar críticamente dichas pruebas y considerar como evidencias útiles solamente las que tengan la calidad suficiente. Dado el enorme volumen de información disponible actualmente, que además es cambiante y muchas veces redundante, de calidad desigual y compleja de interpretar, este proceso es un reto importante, y es precisamente para hacerle frente para lo que surgió la MBE⁴⁸.

Adicional para este trabajo de investigación la información se sustentó en artículos científicos y bases bibliográficas obtenidas de sitios web como PudMed, BINASSS, SCIELO, Google Académico, Redalyc, Elsevier.

3.4 Criterios de búsqueda

En la siguiente tabla se observan los criterios de búsqueda utilizados, tales como motores de búsqueda, período de estudio e idioma, según cada objetivo del estudio.

Tabla 7. Criterios de búsqueda utilizados, según objetivo

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Describir las generalidades fisiopatológicas de las dislipidemias y sus efectos sobre la salud.	Generalidades del colesterol. Fisiopatología de las dislipidemias Generalidades de patologías relacionadas en dislipidemia	PudMed, BINASSS, SCIELO, Google Académico, Redalyc, Elsevier.	2004-2022	Inglés y español
Establecer los criterios para el diagnóstico y manejo implementados en instituciones de salud de primer nivel para pacientes con dislipidemias	Métodos diagnosticos de dislipidemia	PudMed, BINASSS, SCIELO, Google Académico, Redalyc, Elsevier.	2004-2022	Inglés y español
Señalar los	Generalidades de	PudMed,	2004-2022	Inglés y

beneficios del diagnóstico y manejo integral de las dislipidemias en la calidad de vida de los pacientes con esta condición médica.	estilos de vida saludable. Manejo integral de las dislipidemias	BINASSS, SCIELO, Google Académico, Redalyc, Elsevier.		español
Determinar el manejo farmacológico actual de las dislipidemias en pacientes de instituciones de salud	Tratamiento farmacológico de dislipidemias Tratamiento no farmacológico de dislipidemias	PudMed, BINASSS, SCIELO, Google Académico, Redalyc, Elsevier.	2004-2022	Inglés y español

Fuente: elaboración propia, 2022

3.5 Criterios de Inclusión y Exclusión

Los criterios de búsqueda aplicados para recolectar la información en esta investigación se pueden encontrar en la siguiente tabla, que incluye los motores de búsqueda, el período de investigación y el idioma definido para la investigación. Es fundamental resaltar que esta parte y los documentos utilizados como bibliografía deben corresponder a los objetivos planteados para el análisis.

Tabla 8. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión
Estudios que fueron aplicados en ambos sexos entre la edad de 2 y 75 años con diagnóstico de dislipidemia.
Artículos que contengan las palabras claves: fisiopatología de la dislipidemia, como se clasifican las dislipidemias, relación entre sobrepeso-obesidad y dislipidemia, relación entre Diabetes Mellitus y dislipidemia, relación entre hipertensión arterial y dislipidemias, relación entre enfermedad cardiovascular y dislipidemias, relación entre fumar cigarrillos y dislipidemias, relación entre anticonceptivos orales y dislipidemia, tratamiento farmacológico de dislipidemias, tratamiento no farmacológico de dislipidemias, métodos diagnósticos de dislipidemias.
Artículos en el idioma inglés y español
Artículos que hayan sido publicado entre el 2016-2022
Criterios de exclusión
Artículos que no tengan evidencia científica comprobada
Artículos que fueron aplicados en mujeres embarazadas
Artículos que fueron aplicados en personas menores de 2 años y mayores de 75 años

Fuente: elaboración propia, 2022

3.6 Clasificación según evidencia

La dislipidemia es un padecimiento cada vez más frecuente a nivel mundial, por lo que recolectamos información a partir de estudios científicos sobre la prevalencia, clasificación y estrategias para tratar la enfermedad en la actualidad. En la búsqueda de información se obtuvieron 22097 artículos entre el año 2017 y 2022, en inglés, español y portugués; al aplicar los criterios inclusión y exclusión mediante palabras clave relacionadas como prevalencia, clasificación, síndrome metabólico, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, tratamiento, estatinas, embarazo, adultos, niños y adolescentes, estos se redujeron a 3566. Se dejaron de lado, aquellos que no cumplían con el objetivo del tema, logrado reducir a un total de 30 que fueron utilizados y clasificados según Sackett; que permite clasificar la evidencia en niveles que van de 1 a 5; siendo el nivel 1 la "mejor evidencia" y el nivel 5 la "peor, la más mala o la menos buena"⁴⁷.

Tabla 9. Cantidad de artículos según nivel de evidencia

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	%
1	Revisión sistémica de ensayos clínicos controlados aleatorizados	1	15	46.88%
	Ensayo clínico controlado aleatorizado	14		
2	Estudio de cohorte retrospectivo	3	3	9.40%
3	Revisión sistémica	5	5	15.60%

4	Estudio transversal cuantitativo	1	2	6.22%
	Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo	1		
5	Revisión bibliográfica	7	7	21.90%
Total		32	32	100%

Fuente: elaboración propia, 2022

3.7 Procedimiento de recolección de datos

Se realiza la revisión bibliográfica mediante una recolección de diferentes artículos, así como libros de texto, referentes al tema de la importancia del diagnóstico y manejo integral de las dislipidemias en instituciones de salud en el primer nivel y su impacto en la calidad de vida de paciente con esta condición médica. Durante el proceso de recolección se amplió temas adyacentes a la investigación como las principales causas y sus clasificaciones que permiten orientar el tratamiento más adecuado para cada una de las patologías que esta puede llegar a presentar y así dar un contexto completo del proyecto bibliográfico en curso.

3.8 Diseño del experimento

Se realizó el presente estudio para dar a conocer tanto a los médicos ya graduados como a los futuro colegas las principales causas y las clasificaciones de las dislipidemias, al igual los tratamientos farmacológicos más adecuados según lo requiera, así como la existencia de guías estandarizada que pueden ser de ayuda en el primer nivel de atención.

Su diseño incluye la recolección de la mayor cantidad de información encontrada en la web de fuentes confiables, libros e investigaciones previas y analizar, discriminar, evaluar y brindar la información a los funcionarios de manera clara y concisa de cómo proceder ante esta patología y tener conocimiento de un tema que es importante ya que cada vez se presenta más en la población jóvenes siendo el primer nivel de atención donde se tiene el primer contacto y por tanto la posibilidad diagnóstica.

3.9 Consideraciones éticas

Esta investigación cumple con los requisitos éticos y antiplagio. Todos los artículos incluidos también cumplen con los requisitos éticos internacionales. Además, se presenta de acuerdo con las regulaciones de Vancouver, las cuales son requeridas por la Universidad Internacional de las Américas.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados obtenidos en la realización de esta investigación

4.1 Fisiopatología de las dislipidemias y sus efectos sobre la salud.

De acuerdo la revisión bibliográfica realizada por Vargas H et al⁴⁹, explican que las lipoproteínas plasmáticas son los quilomicrones, los remanentes de quilomicrones, el colesterol de muy baja densidad [o también, VLDL (cVLDL)], el cLDL, el cHDL, y la lipoproteína (a) [Lp(a)]. Las lipoproteínas se componen en términos generales de una o varias apoproteínas (dependiendo del tipo de lipoproteínas), clasificando las lipoproteínas según su densidad y diámetro. El colesterol presenta dos vías principales la vía endógena:

Donde el hígado produce cVLDL para la entrega de ácidos grasos al cuerpo y posteriormente se convierte a colesterol de densidad intermedia y luego a cLDL. El cLDL ingresa al hígado mediante endocitosis mediada por el receptor de cLDL (LDL-R). La unión al LDL-R depende de que la apoproteína apoB-100 sea funcional en la molécula del cLDL. Si hay alteraciones en el LDL-R o en la apoB-100 se produce hipercolesterolemia familiar. Una vez ingresado al hepatocito, el LDL-R se recicla y emerge nuevamente. Este proceso se presenta aproximadamente 150 veces por día, y es regulado por la proconvertasa de subtilixina kexina tipo 9 (PCSK9). Esta proteína es secretada por el hígado, se une al

LDL-R y una vez se endocita el LDL-R/cLDL, impide el reciclamiento del LDL-R a la superficie.

En la vía exógena, el colesterol y los Tg provenientes de la dieta que ingresan al enterocito, y el transporte activo del colesterol al interior del enterocito es mediado por la proteína NPCL1L. Los lípidos dietarios son ingresados al cuerpo y forman quilomicrones, que son transportados por los conductos linfáticos a la circulación sistémica. En los capilares, mediante la lipoproteína lipasa endotelial, los quilomicrones entregan los ácidos grasos a los tejidos como el músculo y la grasa. Los quilomicrones luego de hacer esta distribución de ácidos grasos libres forman los remanentes de quilomicrones e ingresan al hígado mediante el receptor de cLDL.

Se puede evidenciar que en ambos artículos que las lipoproteínas son las moléculas que juegan un papel fundamental para determinar el funcionamiento de los lípidos tanto fisiológicas como fisiopatológicas del colesterol ya que una alteración de la misma puede conllevar a aumentar los niveles de colesterol y con ello presentar riesgos cardiovasculares a corto y largo plazo.

Torres A et al⁵⁰. En su revisión bibliográfica de literatura explica que las lipoproteínas son moléculas que juegan un papel fundamental en el transporte de lípidos (triglicéridos, fosfolípidos, colesterol y vitaminas liposolubles) y se clasifican en las siguientes categorías: VLDL (Lipoproteína de Muy Baja Densidad), IDL (Lipoproteína de Densidad Media) Media), HDL (lipoproteínas de alta densidad), LDL (lipoproteína de baja densidad) y Lp(a) (lipoproteína a). La dislipidemia es una alteración en el metabolismo de las lipoproteínas por exceso (hiperlipidemia) y deficiencia (hipolipidemia) que se produce con cambios en los niveles de lípidos. El estudio de estas anomalías es importante para determinar el riesgo cardiovascular que puede tener cualquier anomalía. Para adoptar una estrategia diagnóstica apropiada para las dislipidemias, es necesario comprender su clasificación y características básicas. Se pueden clasificar por fenotipo lipídico (I, IIa, IIb, III, IV, V) o por etiología, siendo esta última la más útil en la actualidad.

La dislipidemia asociada con la resistencia a la insulina es una condición común que aumenta el riesgo de aterosclerosis y diabetes. Este estudio bibliográfico según describe

Feria E et al.,⁵⁶ la prevalencia, las categorías, la etiología de la dislipemia y los principales cambios que se producen en las lipoproteínas, sus efectos sobre los niveles de lípidos en sangre y la relación entre hígado graso e inflamación. La resistencia a la insulina desequilibra el metabolismo de los carbohidratos causando hiperglucemia crónica, estrés oxidativo y respuestas inflamatorias que causan daño celular. La resistencia a la insulina también altera el metabolismo de los lípidos, lo que provoca dislipidemia debido a la aterosclerosis.

La acumulación de triglicéridos en el abdomen o la obesidad central promueve la resistencia a la insulina, ya que estas células grasas son resistentes a la insulina, lo que aumenta el flujo de ácidos grasos al hígado, el hígado graso y aumenta la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad.

La mayoría de los casos de dislipidemia por resistencia a la insulina se deben a factores genéticos y no hereditarios. Las variantes genéticas conducen al desarrollo de alteraciones lipídicas inducidas por el medio ambiente, mientras que los factores ambientales y de estilo de vida fuerzan la expresión del fenotipo de dislipidemia en individuos genéticamente sensibles.

La dislipidemia de la resistencia a la insulina es la consecuencia de un fenotipo complejo y factores ambientales. Estos factores contribuyen a la desregulación de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus residuos, lo que da como resultado concentraciones anormales de lípidos circulantes.

El Apo B100 es un componente estructural de las lipoproteínas de densidad media, no es intercambiable entre lipoproteínas y es una proteína sintetizada en el hígado. Estas partículas de LDL persisten en la circulación por más tiempo, están más glicosiladas y oxidadas, y pueden pasar más fácilmente a través de la superficie endotelial y quedar más atrapadas en el endotelio arterial, lo que contribuye a la formación de células endoteliales y placa aterosclerótica.

En presencia de hipertrigliceridemia, los lípidos neutros (TG y colesterol éster) se intercambian entre VLDL y LDL por la acción de las proteínas transportadoras de éster de

colesterol, enriqueciendo las LDL a partir de TG. Estas partículas ricas en TG son luego hidrolizadas por LPL o lipasa hepática a partículas LDL pequeñas y densas. Las VLDL, como los quilomicrones, son descompuestas por la LPL en las partículas restantes que pueden convertirse en IDL o LDL.

La sobreproducción de VLDL es la principal causa de hipertrigliceridemia en ayunas en pacientes con resistencia a la insulina. La insulina juega un papel esencial en la regulación de la homeostasis de los lípidos en el hígado. Después de una comida, el páncreas libera insulina que inhibe la secreción de VLDL. La sobreproducción de VLDL fue la principal causa de hipertrigliceridemia en ayunas en pacientes con IR. La insulina juega un papel fundamental en la regulación de la homeostasis de los lípidos en el hígado. Después de una comida, el páncreas libera insulina que inhibe la secreción de VLDL. Aunque el mecanismo es complejo y poco conocido, la insulina inhibe fuertemente la síntesis de apo B, reduce la expresión de MTP y promueve la degradación de apo B100

Las personas con condiciones de resistencia a la insulina, como el síndrome metabólico, la obesidad y la DM2, tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, y la dislipidemia típica asociada con estas condiciones contribuye significativamente a este riesgo. La resistencia a la insulina juega un papel central en el inicio de estos cambios en el metabolismo de los lípidos. La sobreproducción de lipoproteínas ricas en TG por parte del hígado y los intestinos, combinada con la eliminación deficiente de estas partículas y sus residuos, conduce a un aumento de los TG en ayunas y posprandiales, lo que contribuye a un HDL-C bajo y a la formación de LDL

Esta dislipidemia aterosclerótica es causada por una interacción entre genes y factores ambientales que conducen a un riesgo acumulativo de desarrollar dislipidemia. Por lo tanto, se necesitan cambios en el estilo de vida y medicamentos para tratar la dislipidemia tan común en esta resistencia a la insulina

Según Garmendia L⁵⁷. En su revisión bibliográfica a obesidad favorece la aparición de otras alteraciones que aceleran el proceso de aterosclerosis y la muerte por eventos cardiovasculares; Un incremento de la masa de tejido graso favorece la liberación de AGNE (ácidos grasos no esterificados) y del factor de necrosis tumoral α (TNF α). Ambos

intermediarios bioquímicos inhiben la acción de la insulina, con lo que se constituye la resistencia a la insulina, el cual reduce la actividad de la lipoproteína lipasa, una enzima que promueve la lipogénesis al transferir los triglicéridos circulantes a los adipocitos; por lo tanto, VLDL se forma en el hígado, aumenta los niveles de triglicéridos y reduce el HDL, y aumenta las partículas de LDL pequeñas y densas, lo cual conlleva a que los pacientes presenten hipertrigliceridemia y una hipoalfetoproteinemia, en pocas palabras una dislipidemia secundaria a causa de una diabetes mellitus.

Por su parte Ruiz J et al⁵¹. En su investigación estudiaron pacientes de la consulta externa del 2018 al 2019, para determinar el índice de dislipidemia en ellos. Teniendo en cuenta tanto a hombres como a mujeres, se incluyeron 150 pacientes con cierto grado de obesidad con un índice de masa corporal superior a 30.

Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, índice de masa muscular corporal y resultados de prueba. Predomina el sexo masculino sobre el femenino, clasificando a los pacientes según el grado de obesidad de la siguiente manera: 100 pacientes con grado 1, con índice de masa corporal de 30,0 a 34,9; 36 pacientes grado 2 tenían un índice de masa corporal entre 35,0 y 39,9 y 14 pacientes grado 3 tenían un índice de masa corporal superior a 40. Predominaron los pacientes mayores de 65 años, seguidos de los grupos de edad 20 - 39, 40 - 59 y 60 - 64. 66 pacientes de alto y alto riesgo; 24 pacientes fueron clasificados como de alto riesgo por tener niveles de colesterol por encima de 240 mg/dL. De los 150 pacientes identificados con algún grado de obesidad, 31 tenían hipertrigliceridemia alta y de corte. En cuanto a los niveles de lipoproteínas de baja densidad (tabla 3), 10 pacientes tenían niveles elevados y 52 pacientes tenían elevaciones limitadas. Los niveles de lipoproteínas de alta densidad estaban bajos en el 8,9% de las mujeres y el 5,3% de los hombres. Los casos de estudio fueron diagnosticados con algún grado de obesidad y como se puede observar, 66 pacientes presentaron niveles anormales de colesterol y 62 pacientes tuvieron resultados adversos para los triglicéridos, así como para el colesterol LDL.

Es importante destacar que tanto la obesidad como la dislipemia en una de sus variantes (colesterol total y LDL elevado, triglicéridos o colesterol HDL disminuido) se asocian a un mayor riesgo cardiovascular, confiriendo un ciclo patológico que requiere una intervención rápida y eficaz, especialmente con indicaciones para cambios de estilo de vida,

dietéticos y de actividad física, así como prescripciones cuando sea necesario. Los resultados de los estudios realizados corroboraron la necesidad de tomar acciones dirigidas a los estilos de vida de las personas, relacionadas con la reducción del consumo de alimentos ricos en grasas e hidratos de carbono, y aumentando el índice de masa corporal.

La obesidad ha contribuido a un mayor nivel de dislipidemia, causando un alto riesgo de muchas enfermedades no transmisibles y es una de las principales causas de muerte en muchos países, incluyendo: cardiovascular, cerebrovascular y diabetes

Villalta, D. et al.,⁵² realizaron un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, con base en la data de un estudio previo donde se obtuvieron los datos de las historias clínicas de 105 pacientes con DM1. El estudio mostró la prevalencia de dislipidemia en los pacientes con DM1 estudiados, así como el tipo de cambio de lípidos, a partir de datos de 63 pacientes con DM1, 43 de los cuales eran más jóvenes. Calcularon el índice de masa corporal para determinar el estado nutricional del paciente. También utilizaron los valores de HbA1c de la última consulta para determinar el control metabólico. El 69,8% tuvieron peso normal, 20,6% sobrepeso y 7,9% obesidad. Observaron dislipidemia en el 60,3% de los pacientes, siendo más frecuente el colesterol total elevado (42,9%). Hubo un aumento en el nivel de LDL-c en el 27% de las muestras, un aumento en el nivel de triglicéridos en el 17,5% de los pacientes y con menor frecuencia el HDL-c (14,3%). La dislipidemia fue más frecuente en mujeres (75 %, n = 21) que en hombres (48,6 %, n = 17). Combinando la prevalencia de dislipidemia con el grupo de edad, se observó que el grupo ≥ 19 años presentó la mayor tasa de dislipidemia con un 75%, seguido del grupo de 11 a 18 años con una tasa de dislipidemia de 58. 1%, mientras que se observa en el grupo más joven, con la menor frecuencia hasta el 41,7%. Concluyendo que se necesitan diferentes estrategias de tratamiento para evitar la obesidad y mejorar el control metabólico.

Beserra, JB. et al.,⁵³ en su Revisión sistémica, evaluaron la exposición de consumo de alimentos ultraprocesados y el resultado del perfil lipídico durante la niñez o la adolescencia. La variable de exposición fue la ingesta de cualquier alimento ultraprocesado. Entre los seis estudios que evaluaron la relación entre el consumo de bebidas azucaradas y la grasa corporal, tres encontraron una asociación positiva entre la ingesta de este tipo de bebidas y las concentraciones de triglicéridos y dos de ellos también mostraron una

asociación positiva entre el consumo de bebidas azucaradas y la concentración de colesterol total. Además, dos estudios mostraron una asociación negativa entre la ingesta de la bebida en cuestión y los niveles de HDL. En niños de entre tres y cuatro años, el consumo de productos ultraprocesados en edad preescolar fue predictor de aumento de colesterol total y LDL-c en edad escolar. Concluyendo que la mayoría de los estudios que investigaron el efecto del consumo de alimentos ultraprocesados en niños y adolescentes tuvo un empeoramiento en los parámetros relacionados con el perfil lipídico. Los hábitos alimentarios formados en la infancia y la adolescencia generalmente persisten en la edad adulta y pueden contribuir a años de exposición a los efectos nocivos del consumo de alimentos ultraprocesados, lo que aumenta el riesgo de dislipidemia, como se demuestra en estudios.

Soriano, L. et al.,⁵⁴ en su estudio sobre la caracterización de pacientes con dislipidemia en un hospital de Colombia, incluyeron pacientes de 18 o más años que fueron atendidos en consulta ambulatoria durante el 2014 que presentaron alguna alteración de los componentes del perfil lipídico identificado a partir de la revisión de resultados de laboratorio clínico. En cuanto a los tipos de alteraciones en el perfil lipídico identificados, la hipercolesterolemia fue el hallazgo más frecuente en esta población, seguido por el colesterol LDL elevado. Se estudiaron 600 pacientes, encontrando que la mayoría fueron mujeres, siendo la hipercolesterolemia el tipo de alteración de perfil lipídico más prevalente, los factores de riesgo asociados con mayor frecuencia fueron el sobrepeso y la hipertensión arterial y como manejo farmacológico principal se evidenció la prescripción de atorvastatina. El promedio de edad en pacientes con dislipidemia fue de 59 años. La dislipidemia mixta se presentó en el 33.33%, hipercolesterolemia en el 86.28% e hipertrigliceridemia en el 68.35%. Estos resultados mostraron que hay mayor frecuencia de hipercolesterolemia, alteración lipídica que se considera un factor de riesgo mayor para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas. El 13.17%, presentaban la comorbilidad de diabetes mellitus, el 39.8% hipertensión arterial, y el 26.67% eran obesos. Lo anterior resalta como la dislipidemia está altamente relacionada con otras condiciones de riesgo cardiovascular modificables y de gran impacto en salud pública, que al ser tratada de manera oportuna y adecuada pueden ayudar a una disminución del riesgo cardiovascular. Existe una relación fisiopatológica para el desarrollo de dislipidemia en

pacientes que padecen de obesidad, debido a que los adipocitos cumplen funciones endocrinas e inmunes y al presentarse una acumulación excesiva de tejido adiposo se genera una elevación anormal de los niveles de lípidos circulantes. El 71% de los pacientes tuvieron exceso de peso (sobrepeso y obesidad), cifra que demuestra una alta frecuencia de presentación concomitante de estas patologías en esta población, lo que indicaría que los estilos de vida de esta población son poco saludables y explicaría la alta prevalencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia reportada. El 46% de los pacientes tenían tratamiento farmacológico, los medicamentos más utilizados fueron las estatinas y en menor proporción los fibratos, el 27.67% de los pacientes fueron tratados solamente con medidas no farmacológicas y en un 26% no se determinó ningún tratamiento. Como ya se había mencionado, la estatina de más uso fue la atorvastatina, siendo esta la intervención más costo-efectiva para pacientes con dislipidemia con predominio de hipercolesterolemia y que tuvieran criterios que indiquen tratamiento farmacológico con terapia moderada y alta con estatinas en Colombia. Resaltan que es de vital importancia implementar medidas tan trascendentales como las no farmacológicas, incentivando a la población a disminuir de peso, adoptando estilos de vida saludables con modificaciones en la dieta, realizar ejercicio físico regular, disminuir el consumo de alcohol y el tabaquismo, y logrando un adecuado control de las comorbilidades, las cuales además aumentan el riesgo cardiovascular. Dentro de las recomendaciones dietarias reducir el consumo de grasas saturadas, ya que estas aumentan los niveles séricos de colesterol LDL, prefiriendo las grasa insaturadas y entre estas las monoinsaturadas que disminuyen las concentraciones séricas de colesterol LDL y al mismo tiempo generan un factor protector aumentado el colesterol HDL, adicionalmente una dieta baja en calorías, rica en verduras y frutas, reducir la ingesta de carbohidratos y aumentar el consumo de fibra soluble, en la población adulta con dislipidemia sugieren realizar ejercicio físico de resistencia cardiovascular entre tres a cinco veces a la semana, cada sesión con una duración de 20 a 60 minutos, con intensidad moderada a vigorosa, actividad física que debe ser indicada de manera individual dependiendo las características particulares de cada paciente.

4.2 Diagnóstico y manejo implementados en instituciones de salud de primer nivel para pacientes con dislipidemias.

Por otra parte, Gambetta, C. et al.,⁵⁵ en su revisión bibliográfica destaca la importancia del diagnóstico precoz basándose en la detección mediante tamizajes según recomendaciones de sociedades científicas pediátricas. La prevención mediante la promoción de salud y el control de los factores de riesgo debe iniciarse anticipadamente y el pediatra debe liderar este proceso, al igual que indicar el tratamiento más adecuado según su clasificación de dislipidemia.

Noreña A et al⁵⁶. El análisis bioquímico de los perfiles lipídicos es considerado en su revisión bibliográfica sobre detección y seguimiento clínico de esta enfermedad en niños. En este sentido, existen sociedades que abogan por el cribado universal y otras que realizan cribado selectivo. Las recomendaciones de detección universal se basan en el beneficio de la detección temprana de la hipercolesterolemia, ya que es un factor de riesgo cardiovascular que conduce a enfermedades crónicas como la aterosclerosis. Con respecto al tratamiento farmacológico, se considera una opción de tratamiento de último recurso y se utiliza solo en determinados casos como cuando no hay mejoría en el perfil de lípidos 6 meses después de que el paciente realiza cambios en el estilo de vida. La edad de inicio suele ser a partir de los 10 años, pero en casos excepcionales antes. Aunque los tratamientos recomendados han avanzado y existe cierto consenso sobre las diferentes etapas del tratamiento y su seguimiento, aún no existen recomendaciones generales sobre cómo hacer una detección temprana, se enfatiza la importancia del tamizaje sistemático, pero esto es controvertido ya que algunas organizaciones consideren la detección solo si el niño tiene factores de riesgo.

Según Candas, B. et al.,⁵⁷ en su revisión bibliográfica refiere que es necesario establecer unos criterios estándar para el correcto diagnóstico de las dislipidemias, con los medios disponibles de cada centro, para orientar el tipo de dislipidemia a partir de un perfil lipídico básico, ya que esta tiene alta ración con la enfermedad cardiovascular presentando una gran morbimortalidad.

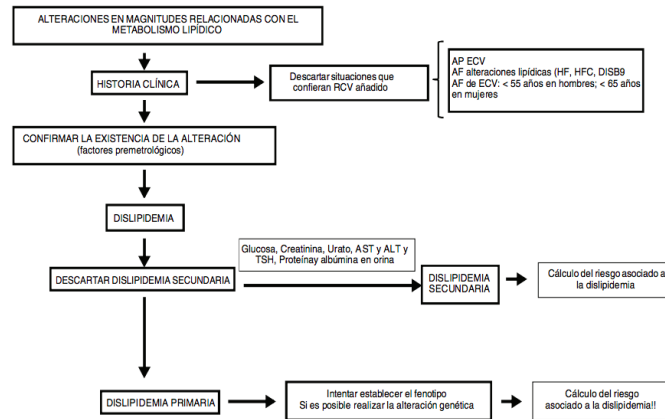
El diagnóstico de la enfermedad de dislipidemias debe de ser establecidos mediante los percentiles 10 y 90 de la población general, y teniendo en cuenta el sexo, edad, y no mediante los valores discriminantes universales.

Existen algunas condiciones que pueden alterar a las concentraciones de lipoproteínas como los son: la falta de ayuno, el ejercicio, el embarazo y la lactancia, la ingesta de alcohol, otras enfermedades, enfermedad cardiovascular reciente, el consumo de tabaco y el tratamiento farmacológico. Por tanto, antes de tratar de establecer un diagnóstico se debe tener conocimiento de si existen estas fuentes de variabilidad, y en caso de existir, evaluar su influencia. Es importante mantener al paciente con su dieta habitual y peso estable durante las 2 semanas previas al análisis, realizar las extracciones de sangre en la misma postura y suspender cualquier medicación no imprescindible. Si ha sufrido una enfermedad leve debería transcurrir al menos un tiempo de 3 semanas para la extracción. El análisis debe realizarse tras 12 horas de ayuno.

Para el diagnóstico de una dislipidemia hay que disponer inicialmente de la concentración plasmática de CT, colesterol de HDL y triglicéridos y calcular colesterol de LDL. En cuanto al cálculo del colesterol LDL se recomienda emplear la fórmula de Friedewald.

Una vez se dispone de los resultados del perfil lipídico básico en ayunas, se debe confirmar por segunda vez sin realizar modificaciones en los hábitos del paciente en un periodo de 2 o 3 semanas posteriores, si estos resultados se confirman se establecerá el diagnóstico de dislipidemia ya continuación se clasifica, y de ser necesario iniciar tratamiento, en algunas ocasiones puede ser necesario enviar exámenes complementarios como funciones tiroidea, renal y hepática principalmente.

Ilustración 13. Estrategia general para el diagnóstico de las dislipidemias.



Fuente: Imagen tomada de la referencia⁵⁷.

4.4 Manejo farmacológico actual de las dislipidemias en pacientes de instituciones de salud.

Koskinas, K. et al.,⁵⁸ en su ensayo aleatorizado de 8 semanas, incluyeron pacientes que presentaban Síndrome Coronario Agudo cuyos niveles de LDL-C eran más altos que los objetivos recomendados por las guías. De 3579 pacientes evaluados, 308 fueron los que se inscribieron para participar en el estudio dentro de las 24h posteriores al inicio de síntomas informados por el paciente y dentro de las 72 h; de los que 293 pacientes que quedaron al final del estudio, para recibir 420mg de evolocumab o un placebo correspondiente, además de 40 mg de atorvastatina. Los pacientes que presentaban SCA y niveles elevados de LDL-C recibieron estatina de alta intensidad recomendada por las guías más placebo por vía subcutánea, o estatina de alta intensidad más evolocumab por vía subcutánea. A las 8 semanas, más del 95 % de los pacientes tratados con evolocumab tenían un nivel de LDL-C <1,8 mmol/l en comparación con un tercio de los pacientes tratados con placebo. Por lo que concluyeron que el evolocumab agregado a la terapia con estatinas de alta intensidad fue bien tolerado y resultó en una reducción sustancial en los niveles del ldl-c-.

Según Rubino J et al⁵⁹, en su estudio aleatorizado, doble ciego, controlado que contaba con un período de detección/lavado de 6 semanas y un período de tratamiento doble ciego de 6 semanas. Los pacientes fueron aleatorizados a terapia triple (ácido bempedoico 180 mg, ezetimiba 10 mg y atorvastatina 20 mg; n = 43) o placebo (n = 20) una vez al día durante 6 semanas. De los 104 pacientes evaluados, 63 completaron el

período de detección/lavado y fueron aleatorizados al tratamiento del estudio: 43 pacientes fueron asignados al grupo de terapia triple (ácido bempedoico 180 mg, ezetimiba 10 mg y atorvastatina 20 mg) y 20 pacientes al grupo de terapia triple grupo placebo. En la semana 6, la reducción media del C-LDL con la terapia triple (-63,6 %) fue significativamente mayor que con el placebo. También se observaron reducciones significativas con la terapia triple frente al placebo para el colesterol de lipoproteínas de no alta densidad, el colesterol total, la apolipoproteína B y la proteína C reactiva de alta sensibilidad. Con la terapia triple, el 90 % de los pacientes lograron LDL-C \leq 70 mg/dL y el 95 % de los pacientes tuvieron \geq 50 % menos LDL-C desde el inicio hasta la semana 6; ningún paciente del grupo de placebo cumplió ninguno de los dos objetivos. Entre los pacientes con hipercolesterolemia, la combinación de ácido bempedoico, ezetimiba y atorvastatina redujo significativamente el C-LDL, lo que permitió que más del 90 % de los pacientes de este estudio alcancen los objetivos de C-LDL recomendados por las guías.

Santos R et al⁶⁰, en su ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado, consistió en un período de selección con una duración máxima de 8 semanas seguido de una fase de tratamiento doble ciego de 24 semanas. Incluyeron pacientes de 10 a 17 años con hipercolesterolemia familiar heterocigota que seguían una dieta baja en grasas y que habían recibido un tratamiento hipolipemiante estable durante al menos 4 semanas antes de la selección y que tenían un nivel de colesterol LDL de 130 mg/dl o más y un nivel de triglicéridos de 400 mg/dl o menos. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir inyecciones subcutáneas mensuales de evolocumab (420 mg) o placebo durante 24 semanas. Los resultados fueron significativamente mejores con evolocumab que con placebo. En la semana 24, el valor de colesterol LDL fue de -44,5 % en el grupo de evolocumab y de -6,2 % en el grupo de placebo. Este estudio demostró que Evolocumab tiene un beneficio con respecto a otros puntos finales secundarios relacionados con los lípidos, incluido el colesterol no HDL y la apolipoproteína B. 1.

Park S et al⁶¹. En su estudio prospectivo. En el cual busca estudiar la eficacia y seguridad de la terapia combinada de fenofibrato y estatina en pacientes con niveles de triglicéridos controlados inadecuadamente a pesar de la monoterapia previa con estatina; el estudio tuvo una duración de 8 semanas y una participación de 133 pacientes con un LDL-

C controlado, pero niveles elevados de TG en los cuales ya habían recibido monoterapia con estatinas. Se les brindó una terapia combinada con fenofibrato de colina y estatina o monoterapia con estatinas. Se vio que la terapia combinada de fenofibrato y estatinas lograron disminuir considerablemente los niveles de TG en comparación con la monoterapia con estatinas que no hubo cambios significativos; en el caso de HDL.C se vio un aumento de este en la terapia combinada, pero no presentaron cambios relevantes en la monoterapia con estatinas.

Navarro E et al⁶². En su ensayo controlado aleatorizado. Buscaba evaluar los efectos de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre la hipertrigliceridemia en pacientes pediátricos con obesidad. El cual participaron niños y adolescentes en una edad de 10 a los 16 años los cuales rondaban con un índice de triglicéridos entre los 150 y 1000 mg/dl; se les administró de ácidos grasos omega-3 (3 g/día durante 12 semanas); la concentración de triglicéridos se midió siempre entre las 8 y las 9 de la mañana. Se concluye que el uso de omega-3 en una dosis de 3g/ día, es una opción segura y eficaz de tratamiento para la hipertrigliceridemia en niños y adolescentes con obesidad.

Según el metanálisis realizado por Hernández, A. et al.,⁶³ tratamiento con simvastatina utilizando entre 20 mg/día vs. 80 mg/día, ha demostrado una clara reducción del cLDL ya que es eficaz para la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular, ya que se logró la reducción absoluta de cLDL fue directamente proporcional a la reducción de los principales episodios vasculares, Por cada reducción de cLDL de 1 mmol/L (39 mg/dl) se redujo el riesgo de episodios vasculares en un 20% aproximadamente, de manera independiente a la concentración inicial de colesterol, lo que implica que una reducción adicional de 2-3 mmol/L disminuiría el riesgo en aproximadamente 40-50%., adicional es a esto sin aumentar el riesgo de miopatía. En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 es fundamental la disminución del riesgo cardiovascular y se observó que reducción de cLDL un 40% y la incidencia de episodios cardiovasculares un 37%.

AlHajri, L. et al.,⁶⁴ en su búsqueda exhaustiva en diferentes plataformas de estudio, para para identificar perfiles potenciales. Después de examinar 1191 registros, incluyeron ocho estudios en su revisión sistemática. Todos los estudios mostraron una reducción

estadísticamente significativa en los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en el grupo de evolocumab en comparación con el grupo de comparación. Las reducciones en LDL-C desde el valor inicial variaron del 40 % al 80 % en la mayoría de los estudios, ya sea solo o en combinación con otros agentes. Además, evolocumab mejoró el colesterol de lipoproteínas de alta densidad, la lipoproteína (a) y la apolipoproteína B. Este estudio reunió evidencia de estudios que examinaron la eficacia de evolocumab en el tratamiento de la hiperlipidemia. Evolocumab parece ser muy eficaz para reducir el LDL-C y otros parámetros lipídicos. Por lo tanto, es una excelente alternativa para pacientes con enfermedad en curso o efectos secundarios intolerables, ayudando a superar las barreras para lograr un manejo óptimo de los lípidos.

Zhang, X. et al.,⁶⁵ en su revisión sistemática de la literatura a partir de ensayos controlados aleatorios el efecto reductor/aumentador de lípidos. Todos los pacientes incluidos tenían dislipemia, enfermedades cardiovasculares o diabetes mellitus. Los grupos de tratamiento cubrieron los siete tratamientos con estatinas: simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, lovastatina, pravastatina y pitavastatina y las poblaciones de estudio variaron desde estadounidenses, británicos, italianos, brasileños, griegos, alemanes hasta chinos, japoneses, coreanos, etc. Se concluyeron los rangos de las 7 estatinas en términos de disminución de LDL-C, aumento de HDL-C, disminución de TC, disminución de TG, disminución de TC, aumento de ApoA1 y disminución de ApoB, respectivamente. En términos generales, la rosuvastatina y la atorvastatina exhibieron una eficacia bastante grande en la regulación de los lípidos séricos; esto ha confirmado especialmente el abundante uso de atorvastatina en aplicaciones clínicas. La rosuvastatina y la atorvastatina son tradicionalmente estatinas de alta potencia, que podrían tener el potencial de conducir a mejores resultados clínicos que las estatinas de baja potencia; ocuparon el primer y segundo lugar en la reducción del LDL-C. La lovastatina ocupó el primer lugar en la eficacia de reducción de TC y TG, y la fluvastatina ocupó el primer lugar en la eficacia de aumento de HDL-C.

Hong, SJ. et al.,⁶⁶ en su estudio controlado aleatorizado comparó la eficacia y la seguridad de la terapia combinada de ezetimiba y rosuvastatina con la monoterapia de rosuvastatina en pacientes hipercolesterolémicos. Seleccionaron a hombres y mujeres

coreanos de entre 19 y 79 años con hipercolesterolemia que requería tratamiento. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir ezetimiba 10 mg/rosuvastatina 20 mg, ezetimiba 10 mg/rosuvastatina 10 mg, ezetimiba 10 mg/rosuvastatina 5 mg, rosuvastatina 20 mg, rosuvastatina 10 mg o rosuvastatina 5 mg durante 8 semanas. De los 396 pacientes, 389 fueron analizados con datos de eficacia. Después de 8 semanas de tratamiento, cada efecto reductor de LDL-C de la combinación de ezetimiba y rosuvastatina fue superior al de cualquiera de los tratamientos con rosuvastatina. El cambio medio en LDL-C fue >50 % en todos los grupos de combinación de ezetimiba/rosuvastatina. El número de pacientes que alcanzaron los objetivos de C-LDL en la semana 8 fue significativamente mayor en el grupo de ezetimiba/rosuvastatina que en el grupo de monoterapia con rosuvastatina. No hubo diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos comunes. La seguridad y tolerabilidad del tratamiento con ezetimiba/rosuvastatina fueron comparables a la monoterapia con rosuvastatina.

Costa, R. et al.,⁶⁷ En su ensayo clínico aleatorizado. Se realizó el estudio que tuvo una duración de 10 semanas, con sesenta y nueve mujeres mayores, sedentarias y dislipidemias de las cuales no todas utilizan el fármaco simvastatina (20mg y 40mg), lo cual buscaba observar si las estatinas junto con el ejercicio acuático tenían mejor protección cardiometabólico. El resultado final se pudo acatar que las pacientes medicadas con simvastatina y, el ejercicio acuático demostró una reducción significativa de los que es colesterol total, LDL y la relación CT/HDL en comparación con las participantes que no consumían simvastatina.

Gui, Y. et al.,⁶⁸ En su metaanálisis. Se utilizaron artículos tanto de personas que solo consumen estatinas como deportistas que utilizan este tipo de fármaco. El cual tuvo como resultado en comparación con la monoterapia con estatinas, la combinación de estatinas y ejercicio podría mejorar la sensibilidad a la insulina, la inflamación y la capacidad de ejercicio, pero no cambiaría las concentraciones de lípidos. También se observó cómo resultados mostraron que el entrenamiento físico crónico, pero no el ejercicio agudo, podría contrarrestar los efectos adversos inducidos por las estatinas en el músculo esquelético. No se encontraron beneficios del tratamiento combinado sobre la monoterapia con estatinas en términos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y procedimientos de

revascularización en pacientes que reciben tratamiento con estatinas.

Fue inesperado que la adición de ejercicio a la terapia con estatinas no causara una mejora en el perfil de lípidos.

Sjöberg, B. et al.,⁶⁹. En su estudio experimental. Se buscó estudiar si el consumo de la colestiramina aumentaba los niveles de triglicéridos en pacientes sanos, para lo cual se tomaron diez voluntarios sanos de edad que rondaba los 30 años; en la primera semana se inició una dosis de 4g, la primera semana con el desayuno del día 1. La segunda y tercera semana se tomó colestiramina con el desayuno y la cena (2×4 y 2×8 g, respectivamente), la última dosis con el desayuno el día 21. Se extrajo sangre a las 08:30 después de un ayuno nocturno los días 0, 7, 14, 21, 22, 23, 24 y 27. y se llegó a la conclusión el tratamiento a largo plazo de sujetos sanos con colestiramina no aumentó los TG séricos, a pesar de los aumentos pronunciados dependientes de la dosis de ácido biliar y la síntesis de colesterol, y las fuertes reducciones de FGF-19 y colesterol plasmático. Los informes en los que la colestiramina induce hipertrigliceridemia son a menudo en pacientes con enfermedades metabólicas, como hiperlipidemia y diabetes tipo 2.

Kumar, M. et al.,⁷⁰. En su ensayo aleatorizado. El cual busca comparar la eficacia del tratamiento con atorvastatina en régimen diario versus régimen cada dos días. El cual participaron 61 pacientes con dislipidemias y los cuales no habían utilizado anteriormente ningún tipo de estatina, este estudio se llevó a cabo por 12 semanas. Teniendo como resultado la reducción media del CT, el LDL-C y el HDL-C fue significativamente mayor en el grupo que consumía el medicamento diariamente, mientras que la reducción media de los (TG) y el aumento en HDL-C fue similar en ambos grupos. Teniendo como conclusión que ambas administraciones de atorvastatinas tanto el uso diario como el uso de cada dos días mejoró los objetivos terapéuticos disminuyendo CT, LDL-C, el no HDL, triglicéridos y los niveles séricos de hidroximetilglutaril-CoA reductasa con respecto a sus líneas base, pero sin embargo tiene mayor beneficio el uso de atorvastatina de uso diario.

Bajaj, S. et al.,⁷¹. En su ensayo aleatorizado. Buscaba comparar la eficacia y seguridad de colesevelam y ezetimiba como opciones de segunda línea para reducir el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) en la diabetes tipo 2. Para este estudio se inscribieron 200 pacientes que padecen de diabetes mellitus tipo 2 que presentan una

hemoglobina glucosilada no controlada (7,1%-10%) y LDL-c ($>2,0$ mmol/L); teniendo una duración de 24 semanas. el objetivo del estudio es lograr disminuir LDL-c de $\leq 2,0$ mmol/L y un objetivo de HbA1c de $\leq 7,0\%$. Cada paciente recibió colesevelam 3,75 go, ezetimiba 10 mg al día. El ensayo reflejo que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que se les dio colesevelam o ezetimiba los resultados compuestos primarios presentaron logros similares dentro del objetivo que se buscaba llegar, mientras que se observó que con ezetimiba registró mayor reducción de LDL-c y tolerabilidad que el colesevelam, pero este último si presentó cambios en reducción de la hemoglobina glucosilada, lo cual la ezetimiba no logró ningún cambio.

Por su parte Elam, B. et al.,⁷² en un ensayo aleatorizado menciona la asociación de la terapia con fenofibrato con el riesgo cardiovascular a largo plazo en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con estatinas; participaron 4644 personas que presentaban diabetes mellitus tipo 2 y participantes que habían tenido un evento cardiovascular preexistentes. El posible beneficio de la terapia con fenofibrato en pacientes con diabetes tipo 2 en los que los triglicéridos permanecerán elevados y los niveles de HDL-C permanecerán bajos a pesar de la terapia con estatinas.

Chen, Q. et al.,⁷³ En su ensayo clínico aleatorizado. Eficacia y seguridad de la coenzima A frente al fenofibrato en pacientes con hiperlipidemia, participaron 417 pacientes con dislipidemia moderada a los cuales se les brindó a un grupo una dosis de 200 mg de fenofibrato una vez al día y un segundo grupo 400mg de CoA. Tras tratamiento durante 4 y 8 semanas con fenofibrato, los TG se redujeron en un 31,62% y 33,13%. En el grupo de CoA, los TG se redujeron en un 17,29 % y un 23,80 %. El CoA después de las 4 semanas aumentó el HDL, pero no hubo aumento significativo después de las 8 semanas. Mientras que el LDL-C no presentó ninguna mejoría con ninguno de los dos fármacos estudiados; llegando a concluir que los Fenofibratos tiene un efecto mayor sobre los TG en comparación con el CoA.

Vuorio, A. et al.,⁷⁴ En su ensayo clínico aleatorizado evaluó la eficacia de las estatinas en niños con hipercolesterolemia familiar, en el cual se tomaron 26 estudios potenciales, y 9 fueron estudios controlados con placebo. Los participantes fueron tomados hasta una edad de 18 años. Se concluyó que las estatinas son eficaces como tratamiento en

niños con hipercolesterolemia familiar, identificándose poco o ningún problema de seguridad.

Rahhal, A. et al.,⁷⁵ realizaron un estudio de cohorte retrospectivo con pacientes ingresados con síndrome coronario agudo (SCA) y dados de alta con rosuvastatina de alta intensidad o atorvastatina de alta intensidad en 63 pacientes. El estudio comprendió 3 etapas: (1) determinar el resultado compuesto primario de muerte asociada a ECV, SCA no fatal y accidente cerebrovascular no fatal dentro de 1 mes y 12 meses después del alta entre pacientes que no habían recibido estatinas de alta intensidad ingresados con SCA y dados de alta con cualquiera de los dos rosuvastatina o atorvastatina de alta intensidad, junto con la determinación de los resultados secundarios de efectividad dentro de 1 mes y 12 meses del alta entre los 2 brazos del estudio; (2) determinar el efecto de los 2 regímenes de alta intensidad (atorvastatina frente a rosuvastatina) para lograr el objetivo de reducir el LDL-C en ≥ 50 % desde el inicio o LDL-C; 70 mg/dL y; (3) evaluar los resultados de seguridad, incluida la ocurrencia de miopatía, rabdomiólisis y elevación de las enzimas hepáticas a 3 veces el límite superior normal (LSN). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de rosuvastatina y atorvastatina en términos del criterio principal de valoración compuesto de muerte asociada a ECV, SCA no fatal y accidente cerebrovascular no fatal al mes y a los 12 meses del alta. Al mes, ocurrieron 8 eventos en el grupo de rosuvastatina en comparación con 6 eventos en el grupo de atorvastatina. Después de ajustar las variables clínicamente relevantes asociadas con SCA, no hubo diferencia en el criterio principal de valoración compuesto entre los grupos de estudio. De manera similar, a los 12 meses del alta, la variable principal compuesta no difirió significativamente entre los grupos de rosuvastatina y atorvastatina. Ocurrieron un total de 30 eventos en el grupo de rosuvastatina en comparación con 22 eventos en el grupo de atorvastatina a los 12 meses. Asimismo, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de estudio en los criterios de valoración secundarios de eficacia de mortalidad por todas las causas. Aproximadamente el 45 % de los pacientes en el grupo de rosuvastatina en comparación con el 43,2 % de los pacientes en el grupo de atorvastatina pudieron lograr una reducción de LDL-C en ≥ 50 % desde el inicio.

4.5 Beneficios del diagnóstico y manejo integral de las dislipidemias en la calidad de vida de los pacientes con esta condición médica.

Eltonsy, S. et al.,⁷⁶ Realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en el que utilizaron datos de los registros de un programa de rehabilitación cardíaca que brinda servicios a pacientes cardíacos y con riesgo ECV. Obtuvieron información a través de entrevistas con el personal del programa, resultados de pruebas de laboratorio y del ejercicio físico realizado durante las 12 semanas de rehabilitación cardiovascular. Incluyeron 282 pacientes categorizados en 176 usuarios de rosuvastatina y 106 usuarios de atorvastatina. En su estudio vieron una diferencia en los efectos del ejercicio durante un período de 12 semanas entre los pacientes que tomaban rosuvastatina y los que tomaban atorvastatina. En particular, aunque encontraron una mayor mejora en el colesterol total y el colesterol LDL con rosuvastatina en comparación con atorvastatina, también encontraron que la rosuvastatina en comparación con el ejercicio tuvo un mayor efecto en estos resultados. Estos resultados sugieren que, debido a las diferencias en la eficacia de las diferentes estatinas, la rosuvastatina parece ser más eficaz para reducir el colesterol LDL, que puede verse afectado con más ejercicio.

Para lograr un tratamiento eficaz del hipercolesterolemia, incluidas medidas farmacológicas y de estilo de vida, se recomiendan enfoques multifactoriales. Entre las intervenciones de estilo de vida, se reconocen los beneficios de la actividad física en la hipercolesterolemia, incluidas las reducciones en la mortalidad por todas las causas, la enfermedad de las arterias coronarias y la muerte cardiovascular. Los beneficios antes mencionados de la actividad física, incluido el ejercicio, están mediados en parte por cambios positivos en las lipoproteínas circulantes, incluidas reducciones en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol total y aumentos en las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Tárraga et al⁷⁷. En su Ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego para evaluar el efecto sobre los parámetros lipídicos más asociados al exceso de peso (triglicéridos, colesterol y lipoproteínas de alta densidad) de una intervención para reducir el peso en pacientes con sobrepeso y obesidad. Se dividió en 3 grupos: intervención motivacional de obesidad con enfermera entrenada previamente, intervención en consulta

de menor intensidad, sin grupo motivacional, con apoyo de plataforma digital y un tercer grupo que recibía recomendación de perder peso y seguimiento habitual. Este estudio ha demostrado que, transcurrido un año después de aplicar 3 métodos para disminuir peso, los 3 lo consiguen; si bien es más intenso en los grupos de intervención 1 y 2 que en el grupo 3.

En resume el grupo 1 logro una disminucion de (-5,6 kg), seguido del grupo 2 (-4,3 kg) y del grupo 3 (-1,7 kg), media en su conjunto: -3,9 kg. También todos los grupos disminuyeron significativamente ($p < 0,05$) el colesterol total y los TG y aumentaron el cHDL, siendo estos cambios más intensos en el grupo 1, siendo este el que mayor peso perdio. Los resultados significativos fueron: los TG: en el grupo 1 y el grupo 3 con una reducción relativa del riesgo: 41,7% y una reducción absoluta del riesgo: 25% en el caso del cHDL el grupo 1 y el grupo 2: riesgo relativo: 1,32 y una reducción relativa del riesgo: 32,2% con una reducción absoluta del riesgo: 21,1%.

Paralelamente, sin intervención de otro tipo, en la dislipidemia asociada a la obesidad se ha observado que la mayoría de los pacientes evolucionan favorablemente. Es decir, una pérdida de peso conlleva un cambio favorable de los parámetros lipídicos asociados a la obesidad y más intensos cuanto mayor es la pérdida de peso.

Según Wilson, et al.,⁷⁸ en su revisión sistematica indica que se evidencio una morbilidad reducida de enfermedad cardiovascular aterosclerótica con ezetimiba y 2 inhibidores de PSCK9. Notificando una tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular aterosclerótica reducida para 1 inhibidor de PCSK9. El uso de ezetimiba/simvastatina frente a simvastatina, redujo el resultado primario en un 1,8 % durante 7 años. El inhibidor de PSCK9 evolocumab en el estudio disminuyó el resultado primario en un 1,5 % durante 2,2 años. En conclusion se encontro evidencia de beneficio para los inhibidores de ezetimiba y PCSK9, pero no para el niacina o los inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

Describir las generalidades fisiopatológicas de las dislipidemias y sus efectos sobre la salud.

- La fisiopatología de las dislipidemias se basa principalmente en las lipoproteínas las cuales son las moléculas que juegan un papel fundamental en el transporte de lípidos, al verse alterado la función normal de dicho transporte, las concentraciones de grasa aumentan a nivel sanguíneo, debido a la alteración anormal de CT, C-HDL, C-LDL Y TG.

- Se observó que las personas obesas que desarrollan comorbilidades como la Diabetes Mellitus tiene un mayor riesgo para padecer dislipidemia, debido a que la resistencia de la insulina reduce la actividad de las lipoproteínas, disminuyendo el transporte de triglicéridos y aumentando las partículas del LDL.
- El aumento de los lípidos es un factor de riesgo importante y modificable para la enfermedad cardiovascular, especialmente la enfermedad arterial coronaria, al igual que un aumento de TG también se asocian con el desarrollo de pancreatitis aguda.

Establecer los criterios para el diagnóstico y manejo implementados en instituciones de salud de primer nivel para pacientes con dislipidemias.

- Para realizar u diagnóstico adecuado hay que tomar en cuenta los percentiles 10 y 90 de la población general y, teniendo en cuenta el sexo, edad ya que se el tamizaje se debe realizar a partir de los 30 años en todas las personas y en niños de 2 años con fatores de riesgo.
- Se debe disponer de concentración plasmática de CT, C-HDL, C-LDL Y TG elevadas para para su diagnóstico y repetir la prueba a las 2 o 3 semanas para confirmar y clasificar el tipo de dislipidemia.

Determinar el manejo farmacológico actual de las dislipidemias en pacientes de instituciones de salud.

- El manejo terapéutico va a depender de las alteraciones de los lípidos, en la mayoría de las veces se evidencia varios transtornos, por lo cual requiere de una terapia farmacológica combinada, mientras que en otras ocasiones un solo fármaco puede ser necesario para el manejo de varios transtornos, se debe tener claro que el tratamiento siempre va a hacer el mismo sin importar el sexo del paciente.

- El medicamento que más se utiliza son las estatinas ya que son las que han demostrado mayor evidencia en disminuir el colesterol en pacientes y se ve reflejado aun mas cuando los pacientes adicionan actividades fisicas; también se observó que el uso de evolocumab tiene grandes beneficios con la disminución de los lípidos.

Señalar los beneficios del diagnóstico y manejo integral de las dislipidemias en la calidad de vida de los pacientes con esta condición médica.

- Una detección mas temprana de los transtornos de lípidos, un adecuado manejo farmacológico añadiendole actividades físicas diarias, ayuda a reducir el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares como infartos agudos de miocardio o al desarrollo de enfermedades cerebrovasculares a futuro.

5.2 Recomendaciones

Recomendaciones a la Universidad

- Reforzar el conocimiento en los estudiantes de ciencias de la salud sobre dicha afeccion, por medio de de invstigaciones o revisiones bibliograficas para que como futuros médicos generales, puedan enfrentarse sin miedo y con conocimiento actualizado, ante el diagnóstico de dicha morbilidad en un primer nivel de atención.

- Motivar a los estudiantes universitarios en poner en práctica los cuidados necesarios para reducir el aumento de esta patología por medio de proyectos.

Recomendaciones a la CCSS:

- Prepara a los médicos para la detección precoz y prevención de los factores de riesgo, mediante la captación temprana de dicha enfermedad en la atención primaria.
- Actualizar los protocolos o guías de la CCSS que permiten al personal de la salud como llevar a cabo el manejo adecuado frente a esta enfermedad, principalmente enfocados al primera linea de atencion.
- Realizar campañas para identificar todo tipo de factores de riesgo, promover un estilo de vida saludable, recomendar actividades físicas, alimentación, etc. a toda la población, aumentando así la conciencia y la comprensión de las enfermedades y sus consecuencias.

Recomendaciones para el personal de Salud en general

- Mantenerse actualizado por medio de revista o articulos científicos por partes de todos los miembros del personal médico, para realizar una adecuada prevención y promoción; al igual para poder realizar un diagnóstico precoz, e iniciar un tratamiento terapéutico.
- Crear campañas preventivas, generando información puntual a las personas acerca de la importancia de una buena alimentacion, ejercicio y un adecuado control de su salud.
- Mejorar la anamnesis y el examen físico desde el primer nivel de atención, ya que aquí es donde se da el primer contacto con el paciente.

CAPÍTULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davidson M. Manual Merck Sharp and Dohm [internet]. Chicago: manual MSD. 2019 [consultado el 15 de febrero 2022]. Dislipidemia; 1. Disponible en:<https://www.msdmanuals.com/es-cr/professional/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/trastornos-de-los-%C3%ADpidos/dislipidemia>

2. CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL. Guías para la detección, el dialogo y el tratamiento de la dislipidemia para el primer nivel de atención. San Jose, Costa Rica,2004
3. Leiv Ose. The Real Code of Leonardo da Vinci. Current Cardiology Reviews [Internet].2004 [consultado el 7 de febrero de 2022]; 4(1): (p1-2). URL: <https://www.colesterolfamiliar.org/web2015/wp-content/uploads/2018/10/Ose-MonaLisa-2008.pdf>
4. RELACIÓN ENTRE EL COLESTEROL Y LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. Rev. chil. nutr. [Internet]. 2006 [consultado el 7 de febrero de 2022]; 33(2): 130-134. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182006000200001&lng=es
5. Mao S, Li S, Wang C, Liu Y, Li N, Liu F, et al., Is long-term PM1 Exposure Associated with Blood Lipids and Dyslipidemias in a Chinese Rural Population. Environment International. 2020.138; 1-8.
6. Cardoso Castillo A. Prevalencia y factores de riesgo de dislipidemia en personas jubiladas del club de la edad dorada. Hospital less Milagro período 2018 [Tesis de maestría en Salud Pública]. Milagro, Ecuador: Universidad Estatal De Milagro.
7. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Washington DC: OMS; 2022 [consultado el 21 de febrero del 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es>
8. Porter R. Kaplan J. Lynn B. Reddy M. Nuevo Manual Merck De Informacion Medica Gereal.11ª ed. Barcelona (España): OCÉANO; 2.007.
9. Carvajal Carvajal C. Lípidos, lipoproteínas y aterogénesis. Editorial Nacional de Salud y Seguridad Social. San José, CR: EDNASSS; 2019.
10. Leis R, Tojo R. Tratado de endocrinología pediátrica. [Internet]. 4ª ed. España. McGraw Hill; 2009 consultado el 15 de febrero 2022] Disponible: <https://accessmedicina-mhmedical->

com.binasss.idm.oclc.org/content.aspx?bookid=1508§ionid=10297377

[4](#)

11. Uricoechea, H. Ruiz, J. Gómez, A. González, A. Castillo, J. Merchán, A. et al., Recomendaciones del panel de expertos sobre la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en la población adulta. Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo y Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Endocrinología Diabetes y Metabolismo [Internet]. 2020 [consultado el 22 de febrero del 2022]; 7(1):1-38. Disponible en URL:<http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/573/756>
12. Gotera, J. Valero, N. Ávila, G. Mosquera, J. Linare, J. Díaz, A. et al., Comportamiento epidemiológico de las dislipidemias en pacientes del Instituto de Investigaciones Endocrino-Metabólicas Dr. Félix Gómez, Venezuela. Revista Latinoamericana de Hipertension [Internet]. 2019 [consultado el 23 de febrero del 2022]; 14(5): 601-608. Disponible en: https://www.revhipertension.com/rlh_5_2019/14_comportamiento_epidemiologico.pdf
13. Vargas, K. Polanco, D. González, W. Obesidad en niños: un diagnóstico cada vez más frecuente. Revista ciencia & salud: integrando conocimientos. 2020 [consultado el 23 de febrero del 2022]; 4(3): 18-27 disponible en: <http://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/149/222>
14. Barja, S. Cordero, M. Baeza, C. Hodgson, M. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en niños y adolescentes: Recomendaciones de la Subdirección de Nutrición de la Sociedad Chilena de Pediatría. Rvdo. niño pediatra. [Internet]. 2014 [consultado el 23 de marzo de 2022]; 85 (3): 367-377. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-

41062014000300014&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062014000300014>

15. Ferranti, S. MD, MPH, Jane, W. Newburger. Dislipidemia en niños y adolescentes: Manejo. 2022; 24.
16. Guía de Tratamiento Farmacológico de Dislipidemias para el primer nivel de atención. Rev. Mex. Cardiol [Internet]. 2013 [consultado el 27 de febrero de 2022]; 24(3): 103-129. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0188-21982013000300001&lng=es
17. M7. V-UH Ruiz AJ2, Gómez EA3, Román-González A4, Castillo J5, Merchán A6, Toro. Recomendaciones del panel de expertos sobre la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en la población adulta. [Internet]. revistaendocrino.org. [consultado el 24/2/2023]. Disponible en: <https://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/download/573/757?inline=1>
18. Merchán, A. Ruiz, A. Campo, R. Prada, C. Toro, J. Sánchez, R. et al., Hipercolesterolemia familiar. Colombiana de Cardiología [Internet]. 2016 [consultado el 22 febrero del 2022]; 23(4):4-26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.05.002>
19. Ramos, I. Matínez, D. Chávez, A. Centeno, M. Valls, R. BINASS [Internet] LUGAR DE PUBLICACIÓN. MCGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A. de C. V; 2015. [16 de marzo del 2022] CAM Curso de actualización medica; [15-19]. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.binasss.idm.oclc.org/Book.aspx?bookid=1739>
20. Martina, V. Pastora, G. Triguero, M. Mijaresa, A. Primary hyperlipidemias. [Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado](#) [Internet]. 2012 [consultado el 22 febrero del 2022]; 2012; 11(19):1130-6. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(12\)70439-0](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(12)70439-0)

21. Eugenia Triana, M. La lección: colesterol aciltransferasa y la enfermedad carotídea. Rev Cubana Angiol Cir Vasc.[Internet]. 2014 [consultado el 22 febrero del 2022]; 15(2):171-182. Disponible en URL: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372014000200010
22. Robert, S. Rosenson. Causas secundarias de dislipidemia. Revista Española de Cardiología. 2021;61(8): 1-6
23. Pabón, CA. Hubley, E. Spurrell, G. Smoczyk, M. OBESIDAD: Análisis de la prevalencia de obesidad y sobrepeso en una población de adultos con bajos ingresos en Costa Rica. CS [Internet]. 2021 [consultado 24 de febrero de 2022];5(2) pp.46-62. Disponible en: <http://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/244>
24. García, C. Martínez, A. García, V. Ricaurte, A. Torres, I. Coral, J. Actualización en diagnóstico y tratamiento del ataque cerebrovascular isquémico agudo. Univ. Med. [Internet] 2019. [citado el 15 de junio del 2022]; 60(3). Disponible en: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/24640/22364>
25. Sarre, D. Cabrera, R. Rodríguez, F. Díaz, E. Atherosclerotic cardiovascular disease. Review of risk scales and cardiovascular age. Med in Mex [Internet]. 2022 [consultado el 15 de junio del 2022]; 34(6):910-923. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2136>
26. Palacio, E. Roquer, J. Amaro, S. Arenillas, J. Ayo, O. Castellanos, M. et al., Dislipidemias y prevención del ictus: recomendaciones del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. SEN [INTERNET] 2022. [citado el 15 de enero del 2023];37(1):61-72. DOI: [10.1016/j.nrl.2020.07.027](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.07.027)

27. Castillo, S. Lizzie, M. Alvarado, A. Sánchez, M. Enfermedad cardiovascular en Costa Rica. Rev. costarricenses. salud pública [Internet]. 2006 [consultado el 24 de febrero de 2022]; 15 (28): 3-16. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-14292006000100003&lng=en
28. Chevez, D. Alfaro, K. Salas, F. Robledo, A. Lubker, E. Alfaro, M. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR. Revista ciencia & salud: integrando conocimientos.2020 [consultado el 25 de febrero 2022]: 4(1); 6-9 disponible en: <http://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/108/189>
29. Brutsaert, E. Manual Merck Sharp and Dohm [internet]. Chicago: manual MSD. 2020 [consultado el 25 de febrero 2022]. Diabetes Mellitus; 1. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-cr/hogar/trastornos-hormonales-y-metab%C3%B3licos/diabetes-mellitus-y-otros-trastornos-del-metabolismo-de-la-glucosa-sangu%C3%ADnea/diabetes-mellitus>
30. Cuevas, A. Alonso, R. Dislipidemia diabética. RMCLC [internet]. 2016 [consultado el 25 de febrero del 2022]; 22(2). Doi: 10.1016/j.rmclc.2016.04.004
31. Ministerio de salud [internet]. San José Costa Rica: 2021 [consultado el 26 de febrero del 2022]. Fallecimientos por diabetes mellitus aumentaron 32.6% del 2019 al 2020; 1. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/centro-de-prensa/noticias/746-noticias-2021/2204-fallecimientos-por-diabetes-mellitus-aumentaron-32-6-del-2019-al-2020#:~:text=Seg%C3%BAAn%20datos%20del%20Instituto%20Nacional,2019%20relacionados%20con%20esta%20enfermedad>
32. Castillo, H. Cuevas, G. Almar, G. et al., Síndrome metabólico, un problema de salud pública con diferentes definiciones y criterios. Rev Med UV.

- [Internet]. 2017 [consultado el 26 de febrero del 2022]; 17(2):7-24. URL: [muv172b.pdf \(medigraphic.com\)](#)
33. Carvajal Carvajal, C. Síndrome metabólico: definiciones, epidemiología, etiología, componentes y tratamiento. Med. leg. Costa Rica [Internet]. 2017 [consultado el 26 febrero del 2022]; 34(1): 175-193. URL: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000100175&lng=en
34. Roe, A. Bertz, D. Duglas, P. Crowley, W. Schreiber, C. Eckler, K. et al., Anticonceptivos combinados de estrógeno y progestágeno: efectos secundarios y problemas de salud [Internet]. Washington. 2021 [consultado el 14 de marzo del 2022]. Disponible en https://www.uptodate-com.binasss.idm.oclc.org/contents/combined-estrogen-progestin-contraception-side-effects-and-health-concerns?search=efectos%20secundario%20de%20anticonceptivos&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2478096609
35. Ferranti, S. MD, MPH, Jane, W. Newburger. Dislipidemia en niños y adolescentes: Manejo. 2022; 24.
36. Guía de Tratamiento Farmacológico de Dislipidemias para el primer nivel de atención. Rev. Mex. Cardiol [Internet]. 2013 [consultado el 27 de febrero del 2022]; 24(3): 103-129. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0188-21982013000300001&lng=es
37. Forez, J. Farmacología humana. 6a ed. Barcelona España; 2014. Capítulo 4. Hormonas, Metabolismo, Vitaminas; 864
38. Ramos, PM. Del concepto de estatinas de alta potencia a los efectos extralipídicos de las estatinas. Revista Española de Cardiología Suplementos [Internet]. 2015 [consultado el 14 de agosto del 2022]; 15:22-7. Disponible

- en: <https://www.revespcardiol.org/es-del-concepto-estatinas-alta-potencia-articulo-S1131358715701214>
39. Walter Mason. Uso adecuado de las estatinas de alta intensidad. Revista Uruguaya de Cardiología [Internet] 2019 [consultado el 14 de agosto del 2022]; 34(3). Disponible en: <https://doi.org/10.29277/cardio.34.3.24>
40. Fleitas Estévez, A. Current trends of the use of statins for dyslipidemias and other extra lipid effects. Revista Cubana de Angiología [Internet]. 2017 [consultado el 14 de agosto del 2022];18(2). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ang/v18n2/ang05217.pdf>
41. Ruiz, N. Blumenthal, Dk. Las bases farmacologicas de la terapeutica. [Internet] 14ed.USA.McGraw Hill; 2022 [consultado 18 marzo del 2022]. Diponible: <https://accessmedicina-mhmedical-com.binasss.idm.oclc.org/content.aspx?bookid=3218§ionid=273949541#273949634>
42. Lago Deibe Fernando, Escribano Pardo Daniel, Párraga Martínez Ignacio. Actualidad de los Inhibidores de la PCSK9. Rev Clin Med Fam [Internet]. 2019 [citado el 16 de agosto del 2022]; 12(3): 125-131. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2019000300125&lng=es
43. Girón-Arellano I, Reséndiz-Meléndez E, Ayala M. Correspondencia. Med Int Méx [Internet]. 2017 [consultado el 16 de agosto del 2022];33(2):226–37. Available from: <https://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v33n2/0186-4866-mim-33-02-00226.pdf>
44. Ocronos, R. ▷ Inhibidores PCSK9 en el tratamiento de los pacientes con alto y muy alto riesgo cardiovascular [Internet]. Ocronos - Editorial Científico-Técnica. 2022 [cited 2023 Feb 26]. Available from: <https://revistamedica.com/inhibidores-pcsk9-tratamiento-riesgo-cardiovascular/>

45. Pignone, M. Manejo del colesterol elevado en lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares. Cardiovascular Disease; 2021
46. Perez, I. Lorenzatt, J. Jaramillo, L. Wyss, Q. Stuardo, F. Pinto, et al., DISLIPIDEMIA ATEROGÉNICA EN LATINO AMÉRICA: PREVALENCIA, CAUSAS Y TRATAMIENTO. Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo [Internet]. 2017 [consultado 1 de marzo del 2022];5(2), Disponible en [URL:https://www.redalyc.org/pdf/3755/375552816006.pdf](https://www.redalyc.org/pdf/3755/375552816006.pdf)
47. Hernández, R. Méndez, S. Mendoza, C. Fundamentos de Investigación. 1a ed. México: Mc Graw Hill; 2016.
48. Argimón, JM. Guarga, A. Jiménez, J. Atención primaria. Principios, organización y métodos en medicina de familia [Internet]. 8va.España. Copyright; 2019[consultado el 24 marzo del 2022]. Disponible en: <https://www-clinicalkey-es.binasss.idm.oclc.org/#!/content/book/3-s2.0-B9788491131861000051?scrollTo=%23h0001590>
49. Vargas, H. Ruiz, AJ. Gómez, EA. Román, A. Castillo, J. Merchan, A. et al., Recomendaciones del panel de expertos sobre la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en la población adulta. Asociación colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo y Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología y Diabetes Metabolismo. 2020.7(1) 3-36
50. Villalt, AJ. Arriet, E. Espartero, A. López, M. Jiménez, B. Martínez, M. Clasificación de las dislipidemias, una revisión bibliográfica. Revista Sanitaria de Investigación [Internet]. 2021 [consultado el 17 de marzo 2022];2:122. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8067389>
51. Feria, G. Leyva, C. Rodriguez, E. Rodríguez, R. Rodríguez, Y. Universidad de Ciencias Médicas Holguín CC BY-NC-SA Dislipidemia en estados de resistencia a la insulina Dyslipidemia in insulin resistance states [Internet].

- 2019; 23(4) Disponible el: <https://www.medigraphic.com/pdfs/correo/ccm-2019/ccm194r.pdf>
52. Ruiz López, J. Letamendi Velasco, J. Calderón León, R. Prevalencia de dislipidemia en pacientes obesos. MEDISA [Internet]. 2020 [consultado el 10 de marzo de 2022]; 24 (2): 211-222. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192020000200211
53. Fausto Garmendia, L. Obesidad y dislipoproteinemia Obesity and dyslipoproteinemia. An. Fac. Med. 2017; 78(2):16-45.
54. Villalta, D. Briceño, Y. Miranda, T. Abbate, M. Hernández, G. Paoli, M. Dislipidemia en Diabetes Mellitus Tipo 1: Características y factores de riesgo asociados en pacientes del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. Rvdo. Vamos. Endocrinol. metab. [Internet]. 2017 [consultado el 14 de marzo de 2022]; 15 (2): 86-97. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102017000200004&lng=en.
55. Beserra, JB. Soares, NIDS. Marreiros, CS. Carvalho, CMRG. Martins, MDCCE. Freitas, BJESA. et al., Crianças e adolescentes que consomem alimentos ultraprocessados possuem pior perfil lipídico? Uma revisão sistemática. Cien Saude Colet [Internet]. 2020 [consultado el 13 de marzo de 2022]; 25:4979–89. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/csc/a/ykD99PFsnLzG5fv7wwrqKwm/?lang=pt#>
56. Soriano, L. Lozano, D. Bornachera, D. Caracterización de pacientes con dislipidemia en un Hospital Regional de Colombia. RESPYN Revista Salud Pública y Nutrición [Internet]. 2020 nov. 2 [consultado el] 13 marzo del 2022; 19(4):27–36. Disponible en <http://respyn.uanl.mx/index.php/respyn/article/view/529/374>
57. Gambetta, C. Arujo, M. Chiesa, P. Dislipemias en la edad pediátrica. Importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. Rev.Urug.Cardiol

- [Internet] 2019 [consultado el 13 de marzo del 2022]; 34(3). Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-04202019000300208&script=sci_arttext
58. Noreña-Peña, A. García de las Bayonas López, P. Sospedra López, I. Martínez-Sanz, JM. Martínez-Martínez, G. Noreña-Peña, A. et al., Dislipidemias en niños y adolescentes: factores determinantes y recomendaciones para su diagnóstico y manejo. Revista Española de Nutrición Humana y Dietética [Internet]. 2018 Mar [consultado el 13 de marzo del 2022] 1;22(1):72–91. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2174-51452018000100072
59. Candás, B. Pocoví, M. Romero, C. Carlos, J. Esteban, M. Castro, MJ. et al., Estrategia para el diagnóstico de las dislipidemias. Recomendación 2018. Rev Lab Clin. 2019; 12(4):21-33.
60. Koskinas, KC. Windecker, S. Pedrazzini, G. Mueller, C. Cook, S. Matter, CM. et al., Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). J Am Coll Cardiol [Internet]. 2019 [consultado el 10 de marzo del 2022]; 74(20):2452–2462. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>.
61. Rubino, J. MacDougali, D. Sterlig, L. Hanselman, J. Nicholis, S. Combination of bempedoic acid, ezetimibe, and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: A randomized clinical trial. Atherosclerosis [Internet]. 2021 [consultado el 10 de marzo del 2022]; 320:122–8. disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021915020315975>
62. Santos, R. Ruzza, A. Hovingh, G. Wiegman, A. Mach, F. Kurtz, C. et al., Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. New Eng J Med [Internet]. 2020 [citado el 10 de marzo del 2022]; 383(14):1317–27. disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2019910>

63. Park, S. Youn, C. Kim, J. Han, H. Lee, H. Kim, H. Kim, J. et al., Efficacy and Safety of Fenofibrate-Statin Combination Therapy in Patients With Inadequately Controlled Triglyceride Levels Despite Previous Statin Monotherapy: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Phase IV Study. *Clin Ther* [Internet]. 2021[consultado el 11 de marzo del 2021]; 43(10):1735-1747. Disponible en Doi: 10.1016/j.clinthera.2021.08.005.
64. Navarro, E. Miranda, L. Huang, F. Mondragón, S. Martínez, J. Effect of supplementation with omega-3 fatty acids on hypertriglyceridemia in pediatric patients with obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2019 [consultado el 11 de marzo del 2021]; 32(8):811-819. Disponible en Dio: 10.1515/jpem-2018-0409.
65. Hernández, A. Ascaso, J. Blasco, M. Brea, A. Díaz, A. Mantilla, T. et al., Riesgo cardiovascular residual de origen lipídico. Componentes y aspectos fisiopatológicos. *Sociedad española de arteriosclerosis*.2018;32(2):75-88
66. AlHajri, L. AlHadhrami, A. AlMheiri, S. AlMutawa, Y. AlHashimi, Z. The efficacy of evolocumab in the management of hyperlipidemia: a systematic review. *Ther Adv Cardiovasc Dis* [Internet] 2017 [consultado el 12 de marzo del 2022]; 11(5-6):155–69. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5941666/>
67. Zhang, X. Xing, L. Jia, X. Pang, X. Xiang, Q. Zhao, X. et al., Comparative Lipid-Lowering/Increasing Efficacy of 7 Statins in Patients with Dyslipidemia, Cardiovascular Diseases, or Diabetes Mellitus: Systematic Review and Network Meta-Analyses of 50 Randomized Controlled Trials. *Cardiovascular Therapeutics* [Internet]. 2020 [consultado el 12 de marzo del 2022]2020:1–21. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/cdtp/2020/3987065/>
68. Hong, SJ. Jeong, HS. Ahn, JC. Cha, DH. Won, KH. Kim, W. et al., A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Ezetimibe

and Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial. Clin Ther [Internet].2018 [consultado el 11 de marzo del 2022]; 40(2):226-241. Disponible en: [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(18\)30007-9/fulltext](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(18)30007-9/fulltext)

69. Costa, R. Vieira, F. Coconcelli, L. Fagundes, O. Buttelli, ACK. Pereira, F. Stein, R. et al., Uso de Estatinas Melhora a Proteção Cardiometabólica Promovida pelo Treinamento Físico em Ambiente Aquático: Um Ensaio Clínico Randomizado. Arq Bras Cardiol [Internet].2021 [consultado el 11 de marzo del 2021]; 117 (2): 270-278.Disponible en doi: 10.36660/abc.20200197
70. Gui, J. Liao, X. Liu, Q. Guo, Y. Yang, T. Chen, Y. et al., Efficacy and safety of statins and exercise combination therapy compared to statin monotherapy in patients with dyslipidaemia: A systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol [Internet]. 2017 [consultado el 11 de marzo del 2021]; 24(9):907-916.Disponible en Doi: 10.1177/2047487317691874.
71. Sjöberg, G. Straniero, S. Angelin, B. Rudling, M. Cholestyramine treatment of healthy humans rapidly induces transient hypertriglyceridemia when treatment is initiated. Am J Physiol Endocrinol Metab. [Internet]. 2017 [consultado el 11 de marzo del 2021]; 313(2):167-174. Disponible en Doi: 10.1152/ajpendo.00416.2016.
72. Kumar, M. Rehan, S. Puri, R. Yadav, M. Gupta, K. Randomized controlled trial comparing the efficacy of daily and every other day atorvastatin therapy and its correlation with serum hydroxymethylglutaryl-CoA reductase enzyme levels in naïve dyslipidemic patients. Indian Heart J [Internet]. 2018 [consultado el 11 de marzo del 2021]; 70(3):64-67. Disponible en Doi: 10.1016/j.ihj.2018.05.010.
73. Bajaj, S. Brown, RE. Jiandani, D. Venn, K. Al-Asaad, H. Khandwala, H. et al., Goal achievement of HbA1c and LDL-cholesterol in a randomized trial

- comparing colesevelam with ezetimibe: GOAL-RCT. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2020 [consultado el 11 de marzo del 2021]; 22(10):1722-1728. Doi: 10.1111/dom.14084.
74. Elam, MB. Ginsberg, HN. Lovato, LC. Corson, M. Largay, J. Leiter, LA. et al., ACCORDION Study Investigators. Association of Fenofibrate Therapy with Long-term Cardiovascular Risk in Statin-Treated Patients with Type 2 Diabetes. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2017 [consultado el 11 de marzo del 2021]; ;2(4):370-380. Disponible en Doi: 10.1001/jamacardio.2016.4828.
75. Chen, Q. Zhao, P. Ye, J. Efficacy and safety of coenzyme A versus fenofibrate in patients with hyperlipidemia: a multicenter, double-blind, doublemimic, randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2020 [consultado el 11 de marzo del 2021]; 36(6):941-945. Disponible en Doi: 10.1080/03007995.2020.1747416.
76. Vuorio, A. Kuoppala, J. Kovanen, T. Humphries, E. Tonstad, S. Wiegman, A. et al., Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 [consultado el 11 de marzo del 2021]; 11:1-48 Disponible en Doi: 10.1002/14651858.CD006401.pub5.
77. Rahhal, A. Khir, F. Orabi, B. Chbib, S. Al-Khalaila, O. Abdelghani, MS. et al., A Comparative Study of High-intensity Rosuvastatin Versus Atorvastatin Therapy Post-acute Coronary Syndrome Using Real-world Data. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2020 [consultado el 10 de marzo del 2022]; 100956. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146280621001717?via%3Dihub#>
78. Eltonsy, S. et al., Comparing the Effect of Combining Exercise with Rosuvastatin versus Atorvastatin on Lipid Profile and Functional Capacity: A Retrospective Cohort Study. *BioMed Research International* [Internet]. 2020 [citado el 10 de marzo del 2022]; 2020: 1-10. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2020/7026530/>

79. Tárraga Marcos, ML. Panisello Royo, JM. Carbayo Herencia, JA. Rosich Domenech, N. Alins Presas, J. Tárraga López, PJ. Efecto sobre los parámetros lipídicos de una intervención para reducir peso en pacientes con sobrepeso y obesidad. Clin Investig Arterioscler [Internet] 2017 [consultado el 13 de marzo de 2022]; 29(3):103–10. Disponible en: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/j.arteri.2017.01.002>
80. Wilson, P. Polonsky, T. Miedema, M. Khera, A. Kosinski, A. Kuvin, J. Revisión sistemática de la guía AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA de 2018 sobre el manejo del colesterol en la sangre: un informe del grupo de trabajo del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón sobre Guías de Práctica Clínica. Circulation. 2019; 139 (25): 1144-1161.

CAPÍTULO VII - ANEXOS

Anexo 1: clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia

Autor/Revista/ Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultado y conclusiones
Vargas H, Ruiz AJ, Gomez EA, Roman A, Castillo J, Merchan A et al/ Revista colombiana de endocrinología y diabetes metabolismo/2020.	49	REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología y Diabetes Metabolismo	Revision sistemica	3	No aplica	Metodo realizamos fue una busqueda sistemica de estudios observacionales, los de aleatorización mendeliana en bases de datos	Las lipoproteinas son las moleculas que juegan un papel fundamental para determinar el funcionamiento de los lipidos tanto fisiologicas como fisiopatologicas del colesterol ya que una altecion de la misma puede conllevar a aumentar los niveles de colesteron y con

Autor/Revista/ Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultado y conclusiones
							ello presentar riesgos cardio vasculares a corto y largo plazo.
Villalta Torres AJ, Arriet Giménez E, Espartero González A, López Gómez M, Jiménez Moraleda B, Martínez Martínez M /RSI/202	50	Clasificación de las dislipidemias, una revisión bibliográfica.	Revisión Bibliográfica	5	N/A	Se trata de una revisión bibliográfica de artículos de interés científico sobre la clasificación de los diferentes tipos de dislipidemias existentes y su relación con el	Las dislipidemias pueden clasificarse desde el punto de vista del fenotipo lipídico o de la etiología

Autor/Revista/ Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultado y conclusiones
						riesgo cardiovascular.	
Feria G, Leyva C, Rodriguez E, Rodriguez R, Rodriguez Y /CCM/2019	51	Dislipidemia en estados de resistencia a la insulina	Revision bibliográfica	5	N/A	Describir las principales alteraciones que ocurren en las lipoproteínas y su repercusión en las concentraciones de lípidos en sangre por medio de base de datos	La dislipidemia aterogénica se debe a interacciones entre los genes y factores ambientales que originan un riesgo acumulativo para el desarrollo de la dislipidemia. Por tanto, se requieren modificaciones en los estilos de vida y fármacos para tratar esta dislipidemia tan prevalente en la

Autor/Revista/ Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultado y conclusiones
							resistencia a la insulina
Fausto Garmendia L/Anales de la Facultad de Medicina/2017	52	Obesidad y dislipoproteinemia Obesity and dyslipoproteinemia	Revision bibliografica	5	N/A	Se trata de una revisión bibliográfica de artículos de interés científico sobre la definición de la obesidad, sus causas generales, cuantificación y distribución corporal y estimar estimar la prevalencia de dislipoproteinemia en la obesidad.	S e concluyó que la resistencia a la insulina lleva a un aumento de los triglicéridos, reduce el HDL.
Ruiz López J, Letamendi Velasco J, Calderón León	53	Prevalencia de dislipidemia en pacientes	Transversal cuantitativo	4	150 pacientes que presentaron	Determinar la prevalencia de dislipidemias en	Observaron una correspondencia entre las

R./MEDISA/2020		obesos.			algún grado de obesidad según el índice de masa corporal superior a 30	pacientes obesos	dislipidemias y la obesidad, pues todos los pacientes presentaron algún tipo de alteración en los lípidos.
Villalta D, Briceño Y, Miranda T, Abbate M, Hernández G, Paoli M./ Rvdo. Vamos. Endocrinol. Metab/2017	54	Dislipidemia en Diabetes Mellitus Tipo 1: Características y factores de riesgo asociados en pacientes del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.	Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo	4	63 pacientes con DM1.	Se recolectaron de su última consulta, edad, sexo, examen físico, tratamiento y datos de laboratorio para establecer el control metabólico.	Se observó una alta frecuencia de dislipidemia, principalmente hipercolesterolemia, en asociación con el mal control metabólico, el sexo femenino y el sobrepeso-obesidad.

Beserra JB, Soares NIDS, Marreiros CS, Carvalho CMRG, Martins MDCCE, Freitas BJESA et al./ Cien Saude Colet/2020	55	Crianças e adolescentes que consomem alimentos ultraprocessados possuem pior perfil lipídico? Uma revisão sistemática.	Revisión sistémica	3	N/A	La búsqueda se realizó en bases de datos electrónicas a nivel mundial sobre perfil lipídico y consumo de alimentos ultraprocessados.	La mayoría de los estudios que investigaron el efecto del consumo de alimentos ultraprocessados en niños y adolescentes encontraron un empeoramiento en los parámetros relacionados con el perfil lipídico.
Soriano, L. Lozana, D. Bornachera /RESPYN/2020	56	Caracterización de pacientes con dislipidemia en un hospital regional de Colombia	Estudio observacional de corte transversal retrospectivo	4	600 pacientes	se llevó a cabo la recolección de la información requerida para evaluar las variables del estudio, para lo cual se efectuó	El hipercolesterolemia fue el hallazgo más frecuente en esta población, seguido por el colesterol LDL elevado

						una revisión detallada de los resultados de laboratorio clínico y de las historias clínicas en físico de los pacientes con alteraciones en el perfil lipídico	
Gambetta C, Arujo M, Chiesa P./ Rev. Urug.Cardiol/2019	57	Dislipemias en la edad pediátrica. Importancia del diagnóstico y tratamiento precoces	Revisión bibliográfica	5	N/A	Exponer la importancia del conocimiento de esta patología en niños, sus características y manejo, con el objetivo de mantener la salud del niño, iniciar precozmente la	Las dislipemias son FR para ECV del adulto que comienzan a actuar favoreciendo la aterosclerosis en edades tempranas. Prevenirlas, hacer diagnóstico precoz y tratarlas en forma adecuada es

						prevención de la ECV del adulto, y promover la discusión de un tema en el que se plantean nuevas normativas de estudio y tratamiento.	fundamental para la salud de los niños y en el futuro, de los adultos.
Noreña A, García P, Sospedra I, Martínez JI, Martínez G/Rev Esp Nutr Hum Diet /2018	58	Dislipidemias en niños y adolescentes: Factores determinantes y recomendaciones para su diagnóstico y manejo	Revisión bibliográfica	5	N/A	Se realizó una revisión narrativa del estado actual de los factores determinantes, así como del diagnóstico, manejo y seguimiento clínico de la dislipidemia infantil y	Las dislipidemias en la infancia y adolescencia son un problema de salud que puede repercutir en la vida adulta. El sobrepeso y/u obesidad en niños se ha descrito como el principal factor desencadenante

						adolescente, a través de las bases de datos	
Candás B, Pocoví M, Romero C, Carlos J, Esteban M, Castro MJ et al/ Rev Lab Clin/2019	59	Estrategia para el diagnóstico de las dislipidemias.	Revision bibliografica	3	No aplica	Métodos Realizamos búsquedas sistemáticas en base de datos de articulos sobre diagnostico de dislipidemias.	Se concluyo que para realizar un diagnostico adecuado debe ser establecidos mediante los percentiles 10 y 90 de la población general, y teniendo en cuenta el sexo, edad, al igual la prueba se realiza median extracion de sangre, si esta presenta elevaciones de los rangoas normales, se debe repetir la prueba en 2 semanas, para asi

							poder diagnosticar y clasificar la dislipidemia.
Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, Mueller C, Cook S, Matter CM, et al./ J Am Coll Cardiol/2019	60	Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS).	Ensayo clínico controlado aleatorizado	1	308 pacientes hospitalizado s por SCA con niveles elevados de LDL-C	308 pacientes recibieron evolocumab, ademas de atorvastatina para la reducción temprana de los niveles de colesterol LDL en pacientes con síndromes coronarios agudos	Concluyeron que el evolocumab agregado a la terapia con estatinas de alta intensidad fue bien tolerado y resultó en una reducción sustancial en los niveles del LDL-C.
Rubino J, MacDougali D, Sterlig L, Hanselman J, Nicholis S./	61	Combination of bempedoic acid, ezetimibe, and atorvastatin in patients with	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado	1	63 pacientes	El estudio constaba de 2 fases: un período de detección/lavado	Entre los pacientes con hipercolesterolemia, la combinación de ácido bempedoico,

Atherosclerosis/2021		hypercholesterolemia: A randomized clinical trial.				de 6 semanas y un período de tratamiento doble ciego de 6 semanas.	ezetimiba y atorvastatina redujo significativamente el C-LDL, lo que permitió que más del 90 % de los pacientes de este estudio alcanzaran los objetivos de C-LDL recomendados por las guías.
Santos R, Ruzza A, Hovingh G, Wiegman A, Mach F, Kurtz C, et al./ New Eng J Med/2020	62	Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia.	ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado	1	157 pacientes de 10 a 17 años	Los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de para recibir inyecciones subcutáneas mensuales de evolocumab o placebo.	El evolocumab redujo el nivel de colesterol LDL y otras variables lipídicas.

<p>Park S, Youn C, Kim J, Han H, Lee H, Kim H et al/ Clin ther/2021</p>	<p>63</p>	<p>Efficacy and Safety of Fenofibrate-Statin Combination Therapy in Patients with Inadequately Controlled Triglyceride Levels Despite Previous Statin Monotherapy: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Phase IV Study.</p>	<p>Estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado.</p>	<p>1</p>	<p>Participaron un total de 133 pacientes.</p>	<p>Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir terapia combinada con fenofibrato de colina y estatina o monoterapia con estatinas en una proporción de 1:1. Después de 8 semanas de tratamiento, se compararon los perfiles lipídicos y los parámetros de seguridad de los pacientes de los 2 grupos.</p>	<p>Una estrategia de combinación que utilizó fenofibrato de colina y estatinas fue 44% efectiva en la reducción de los niveles séricos de TG en comparación con la monoterapia con estatinas en pacientes coreanos que tenían niveles de LDL bien controlados por la monoterapia con estatinas, pero niveles elevados de TG. Además, los eventos adversos no aumentaron en la terapia combinada</p>
---	-----------	---	--	----------	--	--	---

							en comparación con la monoterapia.
Navarro BE, Miranda L, Huang F, Hall-Mondragón S. et al/ J Pediatr Endocrinol Metab/2019	64	Effect of supplementation with omega-3 fatty acids on hypertriglyceridemia in pediatric patients with obesity	Ensayo controlado aleatorizado	1	Adolescentes entre una edad de 10 a 16 años.	Se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos: los que recibieron ácidos grasos omega-3 (ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico) (n = 65) y los que recibieron un placebo (n = 65) durante 12 semanas. Las concentraciones de triglicéridos séricos siempre se midieron entre las 8 y las 9 de la	La suplementación con 3 g/día de ácidos grasos omega-3 es una opción segura y eficaz para el tratamiento de la hipertrigliceridemia en niños y adolescentes con obesidad. Las concentraciones de triglicéridos séricos siempre se midieron entre las 8 y las 9 de la mañana después de un ayuno de 12 horas. Resultados Al final del tratamiento, las concentraciones

						mañana después de un ayuno de 12 horas.	de triglicéridos habían disminuido un 39,1 % en el grupo de omega-3 y un 14,6 % en el grupo de placebo (p < 0,01).
Hernández A, Ascaso, J. Blasco, M· Brea, A. Díaz, A. Mantilla, T. et al/ Sociedad española de arteriosclerosis/2018	65	Riesgo cardiovascular residual de origen lipídico. Componentes y aspectos fisiopatológicos	Revision sistematica	3	No aplica	Métodos realizamos fue una búsqueda sistemática en base de datos de articulos que tenían como método metaanálisis basados en estudios epidemiológicos prospectivos.	Los nuevos fármacos no estatinas relacionados con el incremento de receptores LDL parecen tener un efecto eficaz, pero la limitación de su uso en la clínica habitual reduce el potencial beneficio en la población con riesgo residual lipídico elevado.

AlHajri L, AlHadhrami A, AlMheiri S, AlMutawa Y, AlHashimi Z./ Ther Adv Cardiovasc Dis/2017	66	The efficacy of evolocumab in the management of hyperlipidemia: a systematic review.	revisión sistemática	3	N/A	Se evaluó la eficacia de evolocumab en el tratamiento de la dislipidemia en pacientes con dislipidemia preexistente	Este estudio ayudó a recopilar evidencia de estudios que probaron la efectividad de evolocumab en el manejo de la hiperlipidemia. Evolocumab parece ser muy eficaz para reducir el LDL-C y otros parámetros lipídicos
Zhang X, Xing L, Jia X, Pang X, Xiang Q, Zhao X, et al./ Cardiovascular Therapeutics/2020	67	Comparative Lipid-Lowering/Increasing Efficacy of 7 Statins in Patients with Dyslipidemia,	Revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios	1	N/A	Comparar los efectos hipolipemiantes/agentes de 7 estatinas diferentes en pacientes con	Concluyeron que la rosuvastatina ocupó el primer lugar en LDL-C, eficacia para reducir ApoB y eficacia para aumentar ApoA1. La

		Cardiovascular Diseases, or Diabetes Mellitus: Systematic Review and Network Meta-Analyses of 50 Randomized Controlled Trials.				dislipidemia, enfermedades cardiovasculares o diabetes mellitus	lovastatina ocupó el primer lugar en la eficacia de reducción de colesterol total y triglicéridos, y la fluvastatina ocupó el primer lugar en la eficacia de aumento de HDL-C.
Hong J, Jeong S, Ahn C, Cha H, Won H, Kim W et al/ Clinical Therapeutics/ 2018	68	A phase iii, multicenter, randomized, double-blind, active comparator clinical trial to compare the efficacy and safety of	Ensayo controlado aleatorizado	1	396 pacientes, se analizaron 389 con datos de eficacia	Los pacientes fueron asignados al azar para recibir 10 mg de ezetimiba/20 mg de rosuvastatina, 10 mg de ezetimiba/10 mg de rosuvastatina, 10 mg de	El tratamiento con combinaciones de dosis fijas de ezetimiba/rosuvastatina mejoró significativamente los perfiles lipídicos en pacientes con hipercolesterolemia en comparación con

		<p>combination therapy with ezetimibe and rosuvastatin versus rosuvastatin monotherapy in patients with hypercholesterolemia: i-rosette (ildong rosuvastatin & ezetimibe for hypercholesterolemia) randomized controlled trial.</p>				<p>ezetimiba/5 mg de rosuvastatina, 20 mg de rosuvastatina, 10 mg de rosuvastatina o 5 mg de rosuvastatina en una proporción 1:1: relación 1:1:1:1. El punto final primario fue la diferencia en el cambio porcentual medio desde el inicio en el nivel de LDL-C después de 8 semanas de tratamiento entre los grupos de</p>	<p>el tratamiento con rosuvastatina sola. En todos los grupos tratados con una combinación de rosuvastatina/ezetimiba, los niveles medios de LDL-C se redujeron en un 450 %. La seguridad y tolerabilidad del tratamiento con ezetimiba/rosuvastatina fueron comparables con las de la monoterapia con rosuvastatina.</p>
--	--	---	--	--	--	--	---

						tratamiento con ezetimiba/rosuvastatina y rosuvastatina	
Costa R, Vieira F, Coconcelli L, Fagundes O, Buttelli K, Pereira F et al. / Arco Sujetadores o Cardiol/ 2021	69	El uso de estatinas mejora la protección cardiometabólica promovida por el entrenamiento físico en un ambiente acuático.	Ensayo clínico aleatorizado.	1	Sesenta y nueve mujeres mayores (66,13 ± 5,13 años),	Fueron aleatorizadas en los siguientes 3 grupos: entrenamiento aeróbico en medio acuático (WA), fuerza entrenamiento en medio acuático (WR) y grupo control (CG). La duración total de las intervenciones, para todos los grupos	El uso de estatinas aumenta las adaptaciones promovidas por el entrenamiento físico acuático en el TC, en los niveles de LDL y en el cociente TC/HDL, siendo más pronunciadas tras WR.

						experimentales, fue de 10 semanas, con 2 sesiones semanales.	
Gui J, Liao X, Liu Q, Guo Y, Yang T, Chen Y et al./ Eur J Anterior Cardiol/ 2017	70	Efficacy and safety of statins and exercise combination therapy compared to statin monotherapy in patients with dyslipidaemia.	Revisión sistemática y metanálisis	3	No aplica.	Métodos Realizamos búsquedas sistemáticas en PubMed, Embase y la Biblioteca Cochrane desde el inicio de la base de datos hasta diciembre de 2016. Incluimos estudios aleatorizados y no aleatorizados que compararon la eficacia y la	La terapia combinada de estatinas y ejercicio es más efectiva que la monoterapia con estatinas en términos de sensibilidad a la insulina, inflamación y capacidad de ejercicio.

						seguridad de las estatinas y la terapia de combinación de ejercicios con la monoterapia con estatinas en pacientes con dislipidemia.	
Sjöberg G, Straniero S, Angelin B, Rudling M. / Am J Physiol Endocrinol Metab/2017	71	Cholestyramine treatment of healthy humans rapidly induces transient hypertriglyceridemia when treatment is initiated.	Experimental, aleatorizado	1	Sujeto Diez voluntarios sanos (edad 30±3, IMC 23±3,3) fueron reclutados por publicidad local. Nueve	Se llevó a cabo durante 3 semanas (Fig. 1A). La primera semana se inició una dosis diaria de 1 x 4 g con el desayuno del día 1. La segunda y tercera semana se tomó	Después de la interrupción del tratamiento con colestiramina a largo plazo y de un día, los niveles circulantes de FGF19 se normalizaron en 2 días, mientras que la síntesis de BA permaneció

					<p>sujetos (4 hombres/5 mujeres) participaron en cada experiment</p>	<p>colestiramina con el desayuno y cena (2 x 4 g y 2 x 8 g, respectivamente), la última dosis con el desayuno del día 21. Se extrajo sangre a las 8:30 h tras el ayuno nocturno los días 0, 7, 14, 21, 22, 23, 24 y 27. Los sujetos sirvieron como sus propios controles en los que se compararon los diferentes valores durante la noche</p>	<p>significativamente inducida en ambas situaciones, lo que indica que también otros mecanismos además de la vía de FGF19 son responsables de la estimulación de la síntesis de BA provocada por la colestirami</p>
--	--	--	--	--	--	---	---

						con los valores basales durante la noche del día 0.	
Kumar M, Rehan S, Puri R, Yadav M, Gupta K/Indian Heart/2018	72	Randomized controlled trial comparing the efficacy of daily and every other day atorvastatin therapy and its correlation with serum hydroxymethylglutaryl-CoA reductase enzyme levels in naïve dyslipidemic patients	Ensayo controlado aleatorizado	1	Se incluyeron un total de 61 pacientes, de los cuales 46 completaron el estudio.	Mediante la medición de los índices de lípidos y los niveles séricos de HMGCR al inicio y después de 12 semanas de terapia con 10 mg de atorvastatina.	Ambos regímenes lograron objetivos terapéuticos, sin embargo, se encontró que DR fue superior ya que logró una mayor reducción en TC y LDL-C. Además, estos hallazgos están respaldados por la correlación de los índices de lípidos con los niveles séricos de HMGCR.
Bajaj S, Brown E,	73	Goal	Ensayo	1	Se	Ensayo de 24	Entre los sujetos con

<p>Jiandani D, Venn K, Al H, Khandwala H, Steen et al/Obes Metab./2020</p>		<p>achievement of HbA1c and LDL-cholesterol in a randomized trial comparing colesevelam with ezetimibe: GOAL-RCT</p>	<p>controlado aleatorizado</p>		<p>inscribieron 200 sujetos: edad media 59 ± 10 años.</p>	<p>semanas de duración. Sujetos con DT2 con HbA1c no controlada (7,1%-10%) y LDL-c (>2,0 mmol/L) fueron aleatorizados 1:1 para recibir colesevelam 3,75 mg o ezetimiba 10 mg al día. El resultado compuesto primario fue la proporción de participantes que lograron un objetivo de LDL-c de ≤2,0 mmol/L</p>	<p>DT2, el inicio de colesevelam o ezetimiba condujo a un logro similar del resultado compuesto primario (LDL-c y HbA1c dentro del objetivo), con ezetimiba registrando una mayor reducción de LDL-c y una mejor tolerabilidad que colesevelam.</p>
--	--	--	--------------------------------	--	---	---	---

						y un objetivo de HbA1c de $\leq 7,0\%$. Se realizó un análisis por intención de tratar.	
Elam B, Ginsberg N, Lovato C, Corson M, Largay J, Leiter A et al., /JAMA Cardiol/2017	74	Association of Fenofibrate Therapy With Long-term Cardiovascular Risk in Statin-Treated Patients With Type 2 Diabetes	Ensayo controlado aleatorizado	1	Participaron 4644 en el estudio.	Los participantes se sometieron a 2 aleatorizaciones secuenciales, la primera a terapia intensiva versus estándar para reducir la glucosa en el ensayo general de glucemia y la segunda a terapia intensiva versus estándar para	La observación continua de la heterogeneidad de la respuesta al tratamiento según los lípidos basales sugiere que la terapia con fenofibrato puede reducir la ECV en pacientes con diabetes con hipertrigliceridemia y colesterol de lipoproteínas de alta

						reducir la glucosa. Presión arterial estándar o terapia de lípidos en los ensayos ACCORD-Blood Pressure o ACCORD-Lipid, respectivamente, en un diseño doble parcial 2 × 2.	densidad bajo.
Chen Q, Zhao P, Ye J./ Curr Med Res Opin/2020	75	Efficacy and safety of coenzyme A versus fenofibrate in patients with hyperlipidemia: a multicenter, double-blind,	Ensayo controlado aleatorizado.	1	Participaron 417 sujetos (de 18 a 75 años, de edad)	13 grandes centros cardiovasculares en China fueron reclutados y divididos aleatoriamente en un grupo de fenofibrato, que	En comparación con el fenofibrato, CoA tiene un efecto menor en la reducción de los niveles plasmáticos de TG en sujetos con dislipidemia moderada. Sin

		doublemimic, randomized clinical trial.				recibió 200 mg de fenofibrato por vía oral una vez al día, y un grupo de CoA que recibió 400 mg de CoA por vía oral una vez al día. Se midieron las lipoproteínas en sangre, la función hepática y renal, la creatina quinasa y la glucosa en sangre al inicio y después de 4 y 8 semanas de tratamiento.	embargo, tiene menos efectos adversos.
Vuorio	A,	76	Statins for	Estudios clinic	1	No aplica	Se seleccionaron El tratamiento con

<p>Kuoppala J, Kovanen T, Humphries E, Tonstad S, Wiegman A et al./ <u>Cochrane Database</u> <u>Syst Rev./2019</u></p>		<p>children with familial hypercholesterol emia</p>	<p>aleatorizado</p>			<p>estudios clínicos aleatorizados y controlados que incluyan participantes de hasta 18 años, que comparen una estatina con un placebo o con la dieta sola.</p>	<p>estatinas es un tratamiento eficaz para reducir los lípidos en niños con hipercolesterolemia familiar. Se identificaron pocos o ningún problema de seguridad. El tratamiento con estatinas parece ser seguro a corto plazo, pero aún se desconoce la seguridad a largo plazo.</p>
<p>Rahhal A, Khir F, Orabi B, Chbib S, Al-Khalaila O, Abdelghani MS, et</p>	<p>77</p>	<p>Comparative Study of High- intensity Rosuvastatin</p>	<p>Estudio de cohorte retrospectivo</p>	<p>2</p>	<p>Pacientes menores de 75 años</p>	<p>Evaluaron pacientes ingresados con SCA y datos de</p>	<p>Este estudio sugiere que el uso de rosuvastatina de alta intensidad,</p>

al./ Curr Probl Cardiol/2020		Versus Atorvastatin Therapy Post- Acute Coronary Syndrome Using Real-world Data				alta con rosuvastatina de alta intensidad o atorvastatina de alta intensidad.	principalmente 20 mg, en la prevención secundaria posterior a un SCA tiene una eficacia y seguridad comparables a las de la atorvastatina de alta intensidad durante un período de seguimiento de un año
Eltonsy S et al./Study. BioMed Research/2020	78	Comparing the Effect of Combining Exercise with Rosuvastatin versus Atorvastatin on Lipid Profile and Functional Capacity: A	Estudio de cohorte retrospectivo	2	282 pacientes de 106 usuarios de atorvastatina y 176 de rosuvastatina.	Compararon la combinación de rosuvastatina versus atorvastatina con ejercicio en el perfil lipídico y la capacidad funcional.	El uso de rosuvastatina podría atenuar el efecto beneficioso del ejercicio sobre el LDL y el colesterol total en comparación con la atorvastatina. No se observaron diferencias

		Retrospective Cohort					significativas en los niveles de triglicéridos, HDL y capacidad funcional.
Tárraga Marcos ML, Panisello Royo JM, Carbayo Herencia JA, Rosich Domenech N, Alins Presas J, Tárraga López PJ/ Clin Investig Arterioscler/2017	79	Efecto sobre los parámetros lipídicos de una intervención para reducir peso en pacientes con sobrepeso y obesidad.	Ensayo clínico aleatorizado y controlado	1	180 pacientes	Se dividió en 3 grupos: intervención motivacional de obesidad con enfermera entrenada previamente, intervención en consulta de menor intensidad, sin grupo motivacional, con apoyo de plataforma digital y un tercer grupo que recibía	Este estudio ha demostrado que transcurrido un año después de aplicar 3 métodos para disminuir peso, los 3 lo consiguen.

						recomendación de perder peso y seguimiento habitual	
Wilson P, Polonsky T , Miedema M, Khera A, Kosinski A, Kuvin J./ Circuaton /2019	80	Revisión sistemática de la guía AHA/ACC/AA CVPR/AAPA/A BC/ACPM/AD A/AGS/APhA/A SPC/NLA/PCN A de 2018 sobre el manejo del colesterol en la sangre: un informe del grupo de trabajo del Colegio Americano de Cardiología/Asoc	Revision bibliografica	3	No aplica	Métodos Realizamos búsquedas sistemáticas en de gias sobre le manejo de las dislipidemias.	En conclusion se encontro evidencia de beneficio para los inhibidores de ezetimiba y PCSK9, pero no para laniacina o los inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol.

		ciación Americana del Corazón sobre Guías de Práctica Clínica.					
--	--	--	--	--	--	--	--

Fuente: elaboracion propia, 2023