

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**  
**FACULTAD DE SALUD**  
**ESCUELA DE MEDICINA**

**TÍTULO:**

**“Análisis del abordaje fármaco terapéutico en pacientes adultos con dislipidemias a partir de protocolos implementados en diferentes sistemas de salud para la generación de recomendaciones de manejo y prevención al sistema de salud costarricense”**



**Nombre de los estudiantes:**

**Nills Gerardo García Jiménez.**

**Kimberly Paola Gómez Chaves.**

**Tutor profesional**

**“Doctor Tony Fabian Ruiz Chavarría”**

**Año 2024**

**Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía**

## **I. Resumen**

La dislipidemia es una patología que se caracteriza por una alteración en el metabolismo de lípidos a nivel sanguíneo, donde puede verse afectado el valor sérico del colesterol total, LDL y el colesterol HDL, y en ocasiones puede afectar los valores de los triglicéridos; la alteración puede ser en un solo lípido o en varios lípidos al mismo tiempo. Esta afección puede ser clasificada según su etiología en: dislipidemias primarias cuando se asocia con características hereditarias; y dislipidemias secundarias cuando se presenta en consecuencia a otras patologías.

Esta enfermedad es uno de los principales factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares donde su principal complicación es un infarto de miocardio, esto consecuencia de la aterosclerosis generada por la dislipidemia; además de las implicaciones a nivel coronario, también puede tener repercusiones a nivel cerebral, que por el mismo mecanismo puede desencadenar accidentes cerebrovasculares.

A nivel mundial se ha visto un incremento en la incidencia de las complicaciones antes mencionadas, por una deficiencia en el abordaje de la misma, principalmente en lo que respecta a la prevención y al tratamiento farmacológico; por consiguiente, mediante una revisión bibliográfica se investigó el abordaje farmacológico en pacientes adultos que presenten alteraciones a nivel lipídico en diferentes sistemas de salud, con el fin de crear recomendaciones para el manejo y la formulación de medidas preventivas para pacientes dislipidémicos aplicables al sistema de salud costarricense.

La presente investigación se realizó por medio de una revisión bibliográfica, basada en la búsqueda de artículos, documentos, protocolos y meta análisis en relación a las dislipidemias en adultos.

El principal tratamiento de las dislipidemias son las estatinas y los fibratos; sin embargo, dentro de lo investigado se están implementando nuevos fármacos, por ejemplo, los IPCSK9, que han presentado una efectividad y seguridad en la reducción del LDL.

Aunado al manejo farmacológico, es de suma importancia que el médico tratante instruya a que el paciente cumpla con un estilo de vida saludable, que involucre hábitos alimenticios y la realización de actividad física.

En conclusión, las dislipidemias es una enfermedad que cada día son más los pacientes diagnosticados, al ser una patología de riesgo cardiovascular, la prevención, el diagnóstico y el tratamiento temprano es primordial para lograr disminuir el riesgo de eventos ateroscleróticos, y que así el paciente tenga calidad de vida, enfatizando la importancia de una dieta saludable, basada en frutas y vegetales, así como la realización de actividad física regular tanto en la prevención como en el manejo de la enfermedad.

## **II. Agradecimientos y dedicatorias**

### **Agradecimientos:**

Quiero expresar mi profundo agradecimiento a todas las personas que han sido parte fundamental en la realización de este trabajo de tesis. En primer lugar, a Dios por brindarme el don de la vida, y permitirme llegar a este punto tan importante en mi formación profesional.

Agradezco de manera muy especial a mis padres, Hall García y Marjorie Jiménez, por su amor incondicional, apoyo constante y sacrificios que hicieron para que yo pudiera alcanzar mis metas académicas. Su ejemplo de dedicación y fortaleza ha sido mi mayor inspiración.

A mis abuelos, Álvaro García y Lea Luisa Ruiz, quienes siempre han creído en mí y me han brindado su cariño y sabios consejos a lo largo de los años; y, sobre todo, a mis abuelos maternos, José Antonio Jiménez y María Marta Villalobos, quienes en vida siempre me brindaron su amor más sincero e incondicional, y quienes ahora sé que se encuentra llenos de alegría y orgullo por verme cumplir mi sueño; “lo logramos Pito Toño y Mita Marta”.

A mi novia, Daniela Villalobos, por su paciencia infinita, comprensión, por ser mi fuente de apoyo emocional durante este arduo proceso, y por su amor incondicional durante estos años de estudio. Tu presencia ha sido mi mayor motivación y fuente de alegría.

A mi amiga y colega, Paola Gómez, gracias por ser mi compañera en este viaje académico, por su paciencia y esfuerzo para poder hacer realidad nuestro sueño.

Quiero también agradecer a mi tutor de tesis, al Doctor Tony Ruiz Chavarría por su orientación, consejos y dedicación incansable a lo largo de este proyecto. Sus conocimientos han sido fundamentales para dar forma a este trabajo.

**Nills Gerardo García Jiménez.**

En primer lugar, quiero agradecerle a Dios, por darme la fuerza para superar los obstáculos durante la carrera, por darme la oportunidad de realizar este proyecto de graduación y de poder cumplir mi sueño de ser médico.

Agradezco a mi madre Shirley Chaves, por su esfuerzo incansable para darme la oportunidad de estudiar la carrera que deseaba, por siempre creer en mí, por ser esa fuerza que necesite en momentos difíciles, y sobre todo por enseñarme que con humildad y trabajo los sueños se cumplen.

A mi hermano Mathias Navarro, por todo su apoyo y amor en esta etapa, gracias por cada oración que hiciste en mi nombre y por cada taza de café que preparabas con tanto amor cuando más lo necesité.

A mi colega quien hoy puedo llamar amigo; Nills García, gracias por este proyecto, por los momentos compartidos, por las estudiadas, y desveladas, juntos logramos concluir la carrera.

Al Dr. Ruiz, quien por su conocimiento y, amor a la medicina y la investigación aceptó este trabajo con entusiasmo, fue luz durante la realización de este proyecto, gracias por su paciencia, dedicación, y orientación tanto durante la carrera como durante este proyecto.

**Paola Gomez Chaves**

## **Dedicatorias:**

Dios en primer lugar, ya que sin su amor y misericordia nada de esto fuera posible. A mis padres, por su infinito amor, sus palabras de apoyo y por todos los enormes sacrificios que hicieron para poder realizar mi sueño; acá está el fruto de todo su esfuerzo. A mi novia Daniela, por siempre estar presente, por siempre tener esa palabra de aliento en mis peores momentos, y por todo su sacrificio durante mi formación médica. Y a una persona sumamente especial en mi vida, a mi abuela materna María Marta, quién estuviera regocijada de orgullo y alegría por verme cumplir mi sueño de ser médico. De igual forma a mi familia y amigos cercanos que con sus palabras de aliento constantes me impulsaron a siempre esforzarme para salir adelante.

**Nills Gerardo García Jiménez.**

Este proyecto de graduación está dedicado en primer lugar a Dios, quien ha sido mi sosten y guía durante toda la carrera, en segundo lugar a mi madre Shirley, una mujer trabajadora, quien ha puesto en pausa sus sueños por ver cumplir el mío, siempre presente y en primera fila, gracias ma por confiar en mí para lograr este gran sueño juntas. Por último a mi hermano Mathias, quien es mi primer sueño cumplido, con sus abrazos, y palabras de aliento siempre me apoyo y creyo en mí, siempre encontraste la forma de estar juntos aún cuando tenía que estudiar. Esto es para ustedes tres quienes nunca me soltaron y me apoyaron con tanto amor.

**Paola Gomez Chaves**

### **III. Abreviaturas**

ACV: Accidente cerebrovascular.

ANGPTL3: Angiopoyetina similar a 3.

APO: Apolipoproteína.

ARN: Ácido ribonucleico.

ATP: Panel de tratamiento para adulto.

CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social.

CK: Creatina quinasa.

CPK: Creatininfosfoquinasa.

CT: Colesterol total.

DASH: Patrón dietario para detener la hipertensión.

DGAT: Diacilglicerol aciltransferasa.

DHA: Ácido docosahexaenoico.

dL: Decilitros.

DM: Diabetes mellitus.

EAC: Enfermedad arterial coronaria.

EAS: Sociedad Europea de Aterosclerosis.

EBAIS: Equipo básico de atención integral en salud.

ECNT: Enfermedades crónicas no transmisibles.

EPA: Ácido eicosapentaenoico.

ESC: Sociedad Europea de Cardiología.

g: Gramos.

GPIHBP1: Proteína 1 de unión a lipoproteínas de alta densidad anclada en glicosilfosfatidilinositol.

HbA1c: Hemoglobina glucosilada.

HDL: Colesterol de alta intensidad.

HMG-CoAR: Hidroxi-metilglutaril coenzima A reductasa.

HTA: Hipertensión arterial.

IDL: Lipoproteína de densidad intermedia.

IMC: Índice de masa corporal.

IPCSK9: Inhibidores de la proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

L: Litros.

LCAT: Enzima lecitin colesterol acil transferasa.

LDL: Colesterol de baja intensidad.

LOM: Lista oficial de medicamentos.

LPL: Lipoproteína lipasa.

m<sup>2</sup>: Metros cuadrados.

mg: Miligramos.

MJP: Ministerio de Justicia y Paz.

mL: Mililitros.

mmHg: Milímetros de mercurio.

MTP: Proteína micrsomal transportadora de TG.

NAD: Nicotinamida adenina dinucleótido.

NADP: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato.

nm: Nanómetros.

NPC1L1: Proteína de Niemann-Pick C1-like 1.

NYHA: Asociación del corazón de Nueva York.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

PCSK9: Proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

PPAR: Receptores activados por proliferadores peroxisomales.

QM: Quilomicrones.

R-QM: Remanente de quilomicron.

RCV: Riesgo cardiovascular.

rLDL Receptores de LDL.

SAMS: Síntomas musculares asociados a estatinas.

SCORE: Estimación Sistemática de Riesgo Coronario.

SdLDL: Partículas pequeñas y densas de LDL.

TFG: Tasa Filtración Glomerular.

TG: Triglicéridos.

TSH: Hormona estimulante de la tiroides.

UAI: Unidad de Atención Integral.

VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad.

$\alpha$ : Alfa.

$\beta$ : Beta.

## **IV. Tabla de contenido**

<b><i>I. Resumen</i></b> .....	<b>1</b>
<b><i>II. Agradecimientos y dedicatorias</i></b> .....	<b>3</b>
<b><i>III. Abreviaturas</i></b> .....	<b>6</b>
<b><i>Índice de tablas</i></b> .....	<b>14</b>
<b><i>CAPÍTULO I – INTRODUCCIÓN</i></b> .....	<b>15</b>
<b>1.1 Introducción</b> .....	<b>16</b>
<b>1.2 Planteamiento del problema</b> .....	<b>17</b>
<b>1.3 Objetivos</b> .....	<b>18</b>
1.3.1 Objetivo General .....	18
1.3.2 Objetivos específicos.....	18
<b>1.4 Justificación</b> .....	<b>19</b>
<b>1.5 Antecedentes</b> .....	<b>22</b>
1.5.1 Antecedentes Históricos .....	22
1.5.2 Antecedentes Internacionales .....	23
1.5.3 Antecedentes Nacionales.....	24
<b><i>CAPITULO II - MARCO TEÓRICO</i></b> .....	<b>26</b>
<b>2.1 Lípidos</b> .....	<b>27</b>
2.1.1 Clasificación de los lípidos.....	27
2.1.2 Ácidos grasos .....	27
2.1.3 Fosfolípidos.....	28
2.1.4 Colesterol .....	29
2.1.5 Funciones de los lípidos .....	31
<b>2.2 Lipoproteínas</b> .....	<b>34</b>
2.2.1 Tipos de lipoproteínas .....	34
<b>2.3 Metabolismo lipídico</b> .....	<b>39</b>
2.3.1 Vía exógena del metabolismo lipídico .....	39
2.3.2 Vía endógena del metabolismo lipídico .....	40
2.3.3 Transporte inverso del metabolismo lipídico .....	40
<b>2.4 Dislipidemias</b> .....	<b>42</b>
2.4.1 Definición.....	42
2.4.2 Clasificación.....	42
2.4.3 Mecanismos fisiopatológicos .....	46
2.4.4 Complicaciones de las dislipidemias.....	50
2.4.5 Tratamiento de las dislipidemias .....	51
<b><i>CAPITULO III - MARCO METODOLÓGICO</i></b> .....	<b>64</b>
<b>3.1 Tipo de investigación</b> .....	<b>65</b>
<b>3.2 Fuentes de información</b> .....	<b>65</b>
<b>3.3 Criterios de búsqueda</b> .....	<b>66</b>
<b>3.4 Criterios de inclusión y exclusión</b> .....	<b>69</b>

3.5 Análisis de la información .....	69
3.6 Clasificación de la información según niveles de evidencia.....	70
<b><i>CAPITULO IV - ANÁLISIS DE RESULTADOS .....</i></b>	<b>72</b>
<b>4.1 Describir la información relacionada con dislipidemias que se encuentren disponibles en el escenario nacional costarricense para la posible creación de futuras intervenciones o estrategias al sistema de salud.....</b>	<b>73</b>
4.1.1 Síndrome metabólico.....	78
4.1.2 Tratamiento con cambios en el estilo de vida.....	79
4.1.3 Tratamiento farmacológico .....	80
4.1.4 Epidemiología .....	85
4.1.5 Informes de la CCSS .....	87
<b>4.2 Revisar los protocolos de abordaje actuales de pacientes con dislipidemias y los criterios médicos para el uso de estos, en el contexto internacional.....</b>	<b>89</b>
4.2.1 Manejo clínico de las dislipidemias en Colombia .....	89
4.2.2 Manejo clínico de las dislipidemias en México.....	94
4.2.3 Manejo clínico de las dislipidemias en Perú .....	100
4.2.4 Manejo clínico de las dislipidemias en Chile .....	103
4.2.5 Manejo clínico de las dislipidemias según la Guía del Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) .....	113
4.2.6 Guía sobre el tratamiento del colesterol en sangre para reducir el RCV aterosclerótico en adultos del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón 2013 .....	123
<b>4.3 Formular en base a la información recopilada una estrategia de abordaje del paciente con dislipidemia implementable en el sistema de salud costarricense, para el manejo y prevención de comorbilidades asociadas.....</b>	<b>135</b>
4.3.1 Prevención.....	135
4.3.3 Tamizaje.....	137
4.3.4 Diagnóstico.....	139
4.3.5 Clasificación de las dislipidemias .....	140
4.3.6 Calculo de riesgo cardiovascular y estratificación de riesgo .....	140
4.3.7 Manejo no farmacológico de las dislipidemias .....	143
4.3.8 Manejo farmacológico de las dislipidemias .....	147
4.3.9 Objetivos terapéuticos .....	150
4.3.10 Abordaje de las dislipidemias por nivel de atención .....	151
4.3.11 Algoritmo para manejo de dislipidemias en el primer nivel de atención.....	153
<b><i>CAPITULO V - CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</i></b>	<b>154</b>
<b>5.1 Conclusiones .....</b>	<b>155</b>
<b>5.2 Recomendaciones .....</b>	<b>156</b>
<b><i>CAPITULO VI - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</i></b>	<b>159</b>
<b><i>CAPITULO VII – ANEXOS.....</i></b>	<b>171</b>
<b>Anexo 1. Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia.....</b>	<b>172</b>

## Índice de imágenes

<b>Ilustración 1. Molécula de colesterol</b> .....	29
<b>Ilustración 2. Homeostasis de colesterol</b> .....	31
<b>Ilustración 3. Metabolismo de los quilomicrones</b> .....	36
<b>Ilustración 4. Metabolismo lipídico</b> .....	41
<b>Ilustración 5. Mecanismo de acción de las estatinas</b> .....	52
<b>Ilustración 6. Fórmula estructural del ácido nicotínico y de la nicotinamida</b> .....	58
<b>Ilustración 7. Clasificación del perfil lipídico</b> .....	75
<b>Ilustración 8. Criterios diagnósticos para síndrome metabólico</b> .....	79
<b>Ilustración 9. Resumen de seguimiento y tratamiento farmacológico para dislipidemia</b> .....	83
<b>Ilustración 10. Resumen de seguimiento y tratamiento farmacológico para hipertrigliceridemia</b> .....	84
<b>Ilustración 11. Clasificación de riesgo cardiovascular alto; SCORE</b> .....	114
<b>Ilustración 12. Clasificación de riesgo cardiovascular; SCORE</b> .....	115
<b>Ilustración 13. Alimentos funcionales y nutraceuticos, y su efecto hipolipemiente</b> .....	¡Error! Marcador no definido.
<b>Ilustración 14. Alimentos probióticos</b> .....	¡Error! Marcador no definido.
<b>Ilustración 15. Evaluación del riesgo cardiovascular, basada en el modelo matemático Globorisk original</b> .....	141

## Índice de tablas

<b>Tabla 1. Resumen de fármacos hipolipemiantes</b> .....	60
<b>Tabla 2. Criterios de búsqueda utilizados, según objetivo</b> .....	66
<b>Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión para la selección de artículos</b> .....	69
<b>Tabla 4. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia</b> .....	71
<b>Tabla 5. Lineamientos para el uso de la rosuvastatina</b> .....	88
<b>Tabla 6. Categorías según el riesgo cardiovascular</b> .....	116
<b>Tabla 7. Estrategias de intervención</b> .....	117
<b>Tabla 8. Clasificación de estatinas según su intensidad</b> .....	128
<b>Tabla 9. Valores de referencia del perfil lipídico</b> .....	139
<b>Tabla 10. Estratificación de riesgo</b> .....	142
<b>Tabla 11. Clasificación de las estatinas</b> .....	147
<b>Tabla 12. Fibratos y su dosis</b> .....	150
<b>Tabla 13. Objetivos terapéuticos basados en el RCV</b> .....	151

## CAPÍTULO 1 – INTRODUCCIÓN

## 1.1 Introducción

A nivel mundial se presenta un incremento en las muertes de origen cardíaco, asociado principalmente a la enfermedad aterosclerótica. Las afecciones predominan tanto en países desarrollados como subdesarrollados, en estos últimos se reporta un aumento aún mayor de casos debido a la suma de factores socioeconómicos. Los actuales estilos de vida, caracterizados por sedentarismo, malos hábitos alimenticios, consumo de alcohol y tabaco, donde la salud no es prioridad para la mayoría de personas, conlleva a una suma de factores de riesgo que culminan en enfermedades, las cuales aumentan el riesgo cardiovascular.

La dislipidemia es una patología asintomática, caracterizada por un aumento en los niveles de lípidos; colesterol y/o triglicéridos (TG), o una concentración baja de colesterol rico en lipoproteínas. Entre más altas estén las concentraciones de lípidos, mayor es el riesgo de desarrollar aterosclerosis o accidente cerebrovascular. La aterosclerosis es una enfermedad la cuál afecta las arterias que suministran sangre al corazón, conduciendo hacia la enfermedad arterial coronaria (EAC), en el cerebro causando un accidente cerebrovascular (ACV) y en otras partes del cuerpo causando la enfermedad arterial periférica. La detección y la atención oportuna de las dislipidemias es importante para brindar un control óptimo de la enfermedad con el fin de contrarrestar las comorbilidades y así velar por el bienestar integral del paciente.

En la presente investigación se analizará el abordaje fármaco terapéutico de pacientes adultos diagnosticados con dislipidemias tanto a nivel nacional como a nivel internacional, en países como Colombia, México, Perú, Chile, así como la revisión de la guía utilizada en la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), la guía Europea y la Americana, esto con el fin de elaborar una estrategia de abordaje del paciente con dislipidemia, la cuál sea implementable en el sistema de salud costarricense, para el manejo y prevención de comorbilidades asociadas.

Además, se describirá la definición, clasificación, características fisiopatológicas, criterios diagnósticos y, tratamiento no farmacológico y farmacológico de las dislipidemias. También se identificarán los tratamientos fármaco terapéuticos actuales para el abordaje de pacientes con dislipidemias y los criterios médicos para el uso de los mismos, basándose en el riesgo cardiovascular (RCV) de cada paciente, su tolerancia y adherencia al tratamiento, esto con el fin de evitar el abandono del mismo y el avance hacia las futuras complicaciones.

Costa Rica enfrenta un importante incremento en el crecimiento de enfermedades crónicas, como la dislipidemia, por lo que existe la necesidad de avanzar y actualizar las estrategias terapéuticas para el manejo de las dislipidemias en adultos en nuestro país, para brindar un abordaje adecuado, esto mediante esta revisión bibliográfica donde se analizarán las aplicaciones de los distintos fármacos utilizados actualmente y cuáles son los que demuestran una mayor efectividad en el tratamiento de dicha patología.

## 1.2 Planteamiento del problema

El metabolismo de los lípidos está conformado por múltiples moléculas, entre las principales: el colesterol total (CT), colesterol de baja (LDL) y alta intensidad (HDL), y los TG. Estas moléculas se pueden seguir por medio de exámenes sanguíneos de rutina; cuando los pacientes presentan pruebas alteradas, se producen un metabolismo anormal de lípidos; cuyo trastorno es llamado dislipidemia. Éste padecimiento en sus inicios se presenta de forma asintomática, sin embargo, las alteraciones a niveles vasculares ya se van generando, hasta edades adultas donde se expresan por medio de obstrucciones arteriales.

Actualmente, los estilos de vida adoptados en la sociedad, han llevado a un incremento en la detección de estas alteraciones metabólicas. Individuos con largas jornadas laborales, el consumo excesivo de alimentos procesados, sin tiempo para realizar jornadas de acondicionamiento físico, entre otros; son algunos de los detonantes para padecer a largo plazo de enfermedades ateroscleróticas sin una detección oportuna y sin un tratamiento adecuado; sin sumarle a esto el peso genético que tienen muchos.

En Costa Rica, existe un rezago con respecto a este padecimiento, ya que los protocolos/guías de manejo son prácticamente obsoletos, porque a nivel de CCSS la norma existente para el abordaje de los pacientes con esta enfermedad se generó aproximadamente 20 años atrás.

Es por esto, que se optó por investigar sobre el tema en cuestión, para analizar otros abordajes en pacientes dislipidémicos, con el fin de actualizar el tamizaje, abordaje inicial y sobre todo el abordaje fármaco terapéutico, lo que permita proponer las alternativas más acertadas y que brinden mayor beneficio en cuanto al control de la patología y prevención de futuras complicaciones en el paciente.

Dado lo anterior, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Qué abordaje fármaco terapéutico se puede recomendar en pacientes adultos con dislipidemias del sistema de salud costarricense, a partir del análisis de los protocolos implementables en diferentes sistemas de salud?

### 1.3 Objetivos

#### 1.3.1 Objetivo General

Analizar el abordaje fármaco terapéutico en pacientes adultos con dislipidemias a partir de los protocolos implementados en diferentes sistemas de salud para la generación de recomendaciones de manejo y prevención al sistema de salud costarricense.

#### 1.3.2 Objetivos específicos

1. Describir la información relacionada con dislipidemias que se encuentren disponibles en el escenario nacional costarricense para la posible creación de futuras intervenciones o estrategias al sistema de salud.

2. Revisar los documentos de normalización sobre el abordaje actual de pacientes con dislipidemias en el contexto internacional.
3. Formular en base a la información recopilada una estrategia de abordaje del paciente con dislipidemia implementable en el sistema de salud costarricense, para el manejo y prevención de comorbilidades asociadas.

#### 1.4 Justificación

El alto consumo de grasas saturadas puede generar una desregulación fisiológica de los niveles de los lípidos en sangre, esto como consecuencia de dietas inadecuadas; también la disminución de la actividad física, al llevar estilos de vida sedentarios altera el nivel normal de lipoproteínas a nivel sérico. Estas alteraciones se engloban en una patología llamada dislipidemia, la misma se clasifica según el lípido alterado, las dos más comunes son; la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia<sup>1</sup>.

La enfermedad cardiovascular es un problema de salud pública a nivel mundial; hoy son la primera causa de enfermedad y muerte en los países occidentales. Las dislipidemias son un grave problema porque aumentan la mortalidad en adultos, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los cambios en los estilos de vida y la alimentación han aumentado los factores de riesgo de mortalidad cardiovascular<sup>2</sup>.

La arteriosclerosis es la causa subyacente a las enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas, por lo que es de suma importancia el control de los lípidos plasmáticos. La principal complicación de la arteriosclerosis es la cardiopatía isquémica<sup>1</sup>.

La hipercolesterolemia contribuye al 45 % de los infartos de miocardio en Europa occidental y al 35 % en el centro y este de Europa. El riesgo infarto de miocardio es tres veces superior en casos de hipercolesterolemia que con un perfil lipídico normal<sup>2</sup>. Además, la OMS ha pronosticado que para 2030, las enfermedades cardiovasculares seguirán siendo las principales causas de muerte. Considerando la asociación de estos factores con la hipertensión arterial (HTA), se estima que el 80% de los ACV, enfermedades coronarias y diabetes mellitus (DM) pueden prevenirse controlando sus principales factores de riesgo: dieta no saludable, tabaquismo, inactividad física y consumo excesivo de alcohol, dado la asociación que existe entre estos factores con la presión arterial elevada, la hiperglicemia y la hipercolesterolemia<sup>2</sup>.

En América Latina y el Caribe las enfermedades cardiovasculares representan el 31% del total de las defunciones. Se estima que ocurrirán 20.7 millones de defunciones por enfermedades cardiovasculares en esta región durante los próximos 10 años<sup>2</sup>.

La hiperlipidemia es una causa importante de aterosclerosis y enfermedades relacionadas, como la EAC, la enfermedad cerebrovascular isquémica y periférica, estas enfermedades causan morbilidad y mortalidad en la mayoría de las personas de mediana edad y adultos mayores, lo que explica los porcentajes de mortalidad prematura. Las causas principales de un mayor riesgo aterógeno son las dislipidemias; los trastornos genéticos y el modo de vida del individuo, en relación al comportamiento sedentario y alimentación abundante en calorías, grasas saturadas y colesterol, estas últimas contribuyen a las dislipidemias y al desarrollo de obesidad que actualmente observamos en todo el mundo y que se está convirtiendo en un problema de salud pública muy importante<sup>3</sup>.

Las muertes prematuras por enfermedad cardiovascular en pacientes menores de sesenta y cinco años son más comunes en los hombres, que en las mujeres en los países desarrollados. En Costa Rica, las enfermedades del sistema circulatorio son la principal causa

de muerte, 26% se asocian a muertes prematuras por enfermedad isquémica del corazón, de estas un 62.4% se presentaron en hombres, es decir la tasa de mortalidad por esta causa es inferior en las mujeres<sup>3</sup>.

En la población costarricense el sobre peso y la obesidad han ido en aumento, en el sexo femenino principalmente en edades entre los cuarenta y cinco años a los sesenta y cuatro años; en los hombres el aumento se da en edades más tempranas, según un informe de la CCSS esto se presenta debido a que más de la mitad de los usuarios no realizan actividad física constante<sup>3</sup>.

En Costa Rica, la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles se describió en hombres y mujeres de mediana edad (30 a 69 años), según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la OMS en el Informe de Situación de Salud de las Américas del 2013 reportan 56 % y 68 % respectivamente, de los cuales 27 % de hombres y 24 % de mujeres respondieron a enfermedad cardiovascular<sup>3</sup>.

Según un informe en el 2011 de la CCSS sobre la vigilancia de factores de riesgo cardiovascular, la prevalencia de la dislipidemia en general diagnosticada en Costa Rica fue 25,3%, de los cuales 62,2% obtuvo tratamiento médico para su control, y solamente el 47,8% recibió recomendaciones de realizar ejercicio para lograr una pérdida de peso. También se realizó un análisis del tipo de dislipidemia más común en la población costarricense, el cuál reportó que el 29,4% presentaba hipercolesterolemia (niveles entre 200-240 miligramos (mg)/ decilitro (dL) y el 43,1% presentaban hipertrigliceridemia (niveles mayor a 150 mg/dL), además se evidenció que 96,7% reflejaron hipoalfalipoproteinemia (HDL menor a 40 mg/dL)<sup>3</sup>.

Además del riesgo cardiovascular que asocia la hiperlipidemia, cuando el paciente presenta hipertrigliceridemia el riesgo de pancreatitis aguda no biliar aumenta, y es un criterio para realizar un abordaje terapéutico<sup>3</sup>.

La OPS y la OMS se han planteado como meta para el próximo año reducir las muertes prematuras por enfermedades cardiovasculares, al menos un 25%, esto mediante programas de vigilancia epidemiológica y prevención cardiovascular<sup>3</sup>.

Al ser una enfermedad de tan alto impacto, como parte de la labor por mejorar la calidad de la atención y el tratamiento fármaco terapéutico del paciente diagnosticado con alteración en su perfil lipídico, es decir paciente dislipidémico, se consideró realizar una extensa revisión bibliográfica sobre la patología, que abarca desde sus generalidades hasta el objetivo principal, el cual consiste en analizar el abordaje más adecuado para cada paciente según distintas guías, artículos científicos, literatura médica, protocolos, entre otros documentos revisados. Todo esto con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente y crear recomendaciones actualizadas en el manejo de los pacientes adultos dislipidémicos implementables en el sistema de salud costarricense.

## 1.5 Antecedentes

### 1.5.1 Antecedentes Históricos

Valenzuela A et al<sup>4</sup> en su revisión bibliográfica sobre la breve historia de la relación entre el colesterol y las enfermedades cardiovasculares, detalla que el fisiólogo y anatomista francés Poulletier de la Salle en 1769 aisló una sustancia aceitosa desde la vesícula biliar de cadáveres, esta fue la primera evidencia sobre la existencia del colesterol. Años más tarde, el químico francés; Michel-Eugéne Chevreul es quien redescubrió el colesterol y los lípidos en

general. Este químico separó de la bilis humana una sustancia similar a una grasa la cuál era colesterol, pero para ese entonces la llamó "colesterina".

Martínez J et al<sup>5</sup> en su revisión bibliográfica sobre el Tratamiento de Dislipidemias con Acido Nicotínico explican que en el año 1954 el ácido nicotínico fue utilizado para el tratamiento de las dislipidemias. Según un estudio clínico de prevención cardiovascular fue el primer y único fármaco que demostró prevenir la enfermedad coronaria. Sin embargo, su utilización era limitada debido a los efectos adversos en los primeros días de uso del mismo, como; ruborización, hiperglicemia, hiperuricemia, síntomas gastrointestinales y hepatotoxicidad. En el año 1980, se descubrieron los inhibidores de la 3-hidroxi-3 metilglutaril coenzima A (HMG-CoAR) reductasa, por esta razón disminuyó el uso del ácido nicotínico para el tratamiento de dislipidemias. En 1998 las estatinas representaban el 90% del total de los medicamentos anticolesterolémicos utilizados en Estados Unidos. La niacina en su forma de ácido nicotínico es el agente más efectivo para elevar los niveles de HDL y para la reducción de los niveles de TG, pero su uso suele ser limitado por los efectos secundarios.

### 1.5.2 Antecedentes Internacionales

Villa Córdoba M et al<sup>6</sup> en su estudio descriptivo transversal sobre la Prevalencia de dislipidemia en adultos de 40-64 años en Cuenca de Ecuador, enero-julio, 2014. En este estudio la población estuvo constituida por 69 039 habitantes tanto hombres como mujeres, en la muestra se tomaron 384 personas. La información se obtuvo por entrevista y observación directa con previo consentimiento informado. Para la recolección de información se utilizaron formularios que contenían variables sociodemográficas como la edad, el sexo y los resultados de las pruebas bioquímicas en estudio, por ejemplo: CT, colesterol HDL, LDL y TG. La toma de muestra para medir los niveles de lípidos se realizó en ayunas (mínimo 8 horas y máximo 12 horas). Los resultados del estudio concluyen una prevalencia de hipercolesterolemia de 32.8%, el 71.3% de los afectados fueron mujeres en

comparación al 28.7% de hombres, esto en el grupo de pacientes de 40 a 50 años. En los pacientes con edades entre los 50-64 años la prevalencia de hipercolesterolemia fue del 38.5%; en relación al sexo existió un mayor predominio en las mujeres con el 34.4%; y en los hombres el 28.7%.

### 1.5.3 Antecedentes Nacionales

Jiménez et al<sup>7</sup> en su estudio comparativo en las Guías para la detección, el diagnóstico y el tratamiento de las dislipidemias para el primer nivel de atención, evaluaron sobre el problema de las dislipidemias en Costa Rica. El estudio se realizó comparando la zona rural y la zona urbana de Puriscal para determinar los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Esta prueba mostró una prevalencia de hipercolesterolemia de 26% en área urbana y 14% en área rural, para LDL elevado de 2% para los primeros y 2% para los segundos, en el caso de HDL disminuido se refiere una prevalencia de 34% en área urbana y 24% en área rural. Los resultados de este estudio concluyen que la población urbana presenta valores más alterados de los lípidos en comparación con la población rural, es posible que esto se deba a que las personas de zonas rurales llevan un estilo de vida más activo, e incluso una dieta más saludable que las personas que viven en zonas urbanas, es por esto que las personas de zonas urbanas son diagnosticadas con dislipidemia con mayor frecuencia.

Arjona N et al<sup>8</sup> en su estudio aleatorio sobre la Prevalencia y factores asociados a las dislipidemias en niños(as) y adolescentes de Costa Rica. En el estudio se seleccionó aleatoriamente, basado en la primera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Escolar, realizada en estudiantes entre 7 y 15 años de Costa Rica en el año 2002. En un total de 25,976 sujetos se evaluó el peso, la talla, la edad exacta y el sexo, para obtener el índice de masa corporal (IMC). También a una submuestra de estos estudiantes se les midió los niveles de TG (4,717), colesterol (4,722), HDL (2,523), LDL (2,470) y glicemia (5,307). Los resultados de este estudio evidenciaron según el cálculo del IMC que el 7,9% de la población estudiada

son obesos, un 12,7% tienen sobre peso y el 73,2 están con un peso adecuado. La población diagnosticada con dislipidemia en ayunas se caracterizó por presentar hipertrigliceridemia en un 12% de los estudiantes, hipercolesterolemia en el 12.35 %, HDL bajo en el 9.9% y LDL altos en el 13.3%. Los altos niveles de dislipidemia estuvieron presentes en todos los estratos del IMC y tienen un incremento directamente proporcional al incremento de éste.

## CAPITULO II - MARCO TEÓRICO

## 2.1 Lípidos

Los lípidos son un grupo muy heterogéneo de moléculas orgánicas; incluyen grasas, aceites, esteroides, ceras y otros compuestos. Un compuesto lípido es aquel que es relativamente insoluble en el agua y soluble en solventes no polares, como el éter, el cloroformo y la acetona. Existen algunos lípidos que son más complejos, los cuales contienen grupos no lipídicos, como sulfatos, fosforilos o amino. Químicamente, los lípidos son biomoléculas que cuando son sometidas a hidrólisis producen ácidos grasos y alcoholes complejos que se pueden combinar con los ácidos grasos, formando ésteres<sup>9</sup>.

### 2.1.1 Clasificación de los lípidos

Según Carvajal Carvajal C<sup>9</sup> los lípidos se pueden clasificar en:

- Lípidos simples: ésteres de ácidos grasos con diversos alcoholes (grasas y ceras).
- Lípidos complejos: ésteres de ácidos grasos que contienen otros grupos además de un alcohol y un ácido graso (fosfolípidos, glucolípidos y otros lípidos complejos).
- Lípidos precursores y derivados: comprenden ácidos grasos, glicerol, esteroides, cuerpos cetónicos, hidrocarburos, vitaminas liposolubles y hormonas liposolubles.

### 2.1.2 Ácidos grasos

Los ácidos grasos son ácidos carboxílicos con cadenas hidrocarbonadas de 4 a 36 carbonos de longitud. Las cadenas hidrocarbonadas no polares explican la pobre solubilidad de estos compuestos en el agua, entre mayor sea la longitud de dicha cadena, menor es la solubilidad en el agua. En el caso de los ácidos grasos de cadena corta, la poca solubilidad en el agua es aportada por el grupo ácido carboxílico<sup>9</sup>.

En los mamíferos, los ácidos grasos circulan en la sangre unidos a la albúmina, debido a su pobre solubilidad, y dentro de las células están asociados a proteínas transportadoras o almacenados en gotas lipídicas sin contacto con el medio acuoso<sup>9</sup>.

### 2.1.3 Fosfolípidos

Los fosfolípidos se derivan del ácido fosfatídico, existen dos clases; los que tienen glicerol como base llamados fosfoglicéridos y los que tienen esfingosina como molécula base denominados esfingolípidos. Ambas clases tienen como característica que son moléculas anfipáticas, con un extremo o cabeza polar hidrofílica y una larga cola hidrocarbonada hidrofóbica, esto permite que una misma molécula tenga una porción soluble en agua (la parte polar o hidrofílica) y otra insoluble en agua (la parte hidrofóbica). Esta característica es fundamental para la formación y la estabilidad de las membranas biológicas<sup>9</sup>.

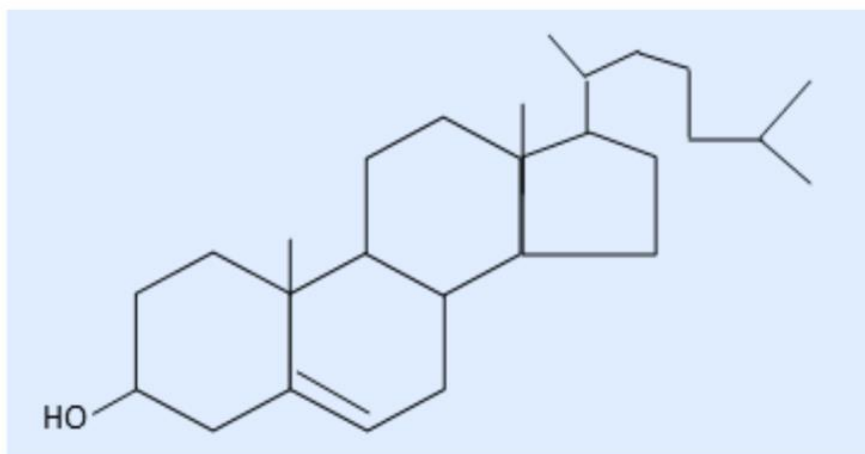
Los fosfoglicéridos son el principal grupo de fosfolípidos; tienen dos ácidos grasos unidos al primero y segundo carbono del glicerol y poseen un grupo altamente polar unido al tercer carbono (grupo fosfato). Estos compuestos son nombrados de acuerdo al alcohol polar unido al grupo fosfato asociado al tercer carbono del glicerol. Los fosfolípidos fosfatidilcolina y fosfatidilserina tienen colina y serina unidos a su grupo fosfato polar, respectivamente. Otros fosfoglicéridos son el fosfatidilinositol y la fosfatidiletanolamina<sup>9</sup>.

Los esfingolípidos, en lugar de tener glicerol, poseen un aminoalcohol de cadena larga llamado esfingosina. El esfingolípidos más sencillo es la ceramida. Cuando se une una molécula de ácido fosfórico y otra de colina a la ceramida, mediante un enlace éster, se origina la esfingomiélinea, parte importante de la miélinea de las fibras nerviosas<sup>9</sup>.

#### 2.1.4 Colesterol

El colesterol es una molécula lipídica encontrada exclusivamente en los animales y en los seres humanos. Es un alcohol sólido de alto peso molecular y tiene como estructura base al ciclopentanoperhidrofenantreno. A partir de esta molécula base se adiciona un grupo polar hidroxilo y 10 átomos de carbono, para dar una molécula de 27 átomos de carbono y un grupo polar hidroxilo en su átomo de carbono número 3<sup>9</sup>.

#### Ilustración 1. Molécula de colesterol



**Fuente:** Imagen tomada de la referencia<sup>9</sup>.

Dicha molécula resulta ser indispensable para la vida humana, ya que, presenta funciones tanto a nivel estructural y metabólica. Éstas se van a encontrar a nivel de las membranas celulares donde son las encargadas de regular la fluidez, permeabilidad y en consecuencia su función; ya que regulará el paso de colesterol intracelular o extracelular por medio de sus proteínas transportadoras y sus receptores de membrana. Otra de las funciones que se le atribuye al colesterol es la síntesis de biomoléculas que son indispensables para que nuestro organismo funcione adecuadamente, como lo son las hormonas esteroideas (andrógenos, estrógenos, progestágenos, glucocorticoides y mineralocorticoides), al igual que los ácidos biliares y la vitamina D<sup>10</sup>.

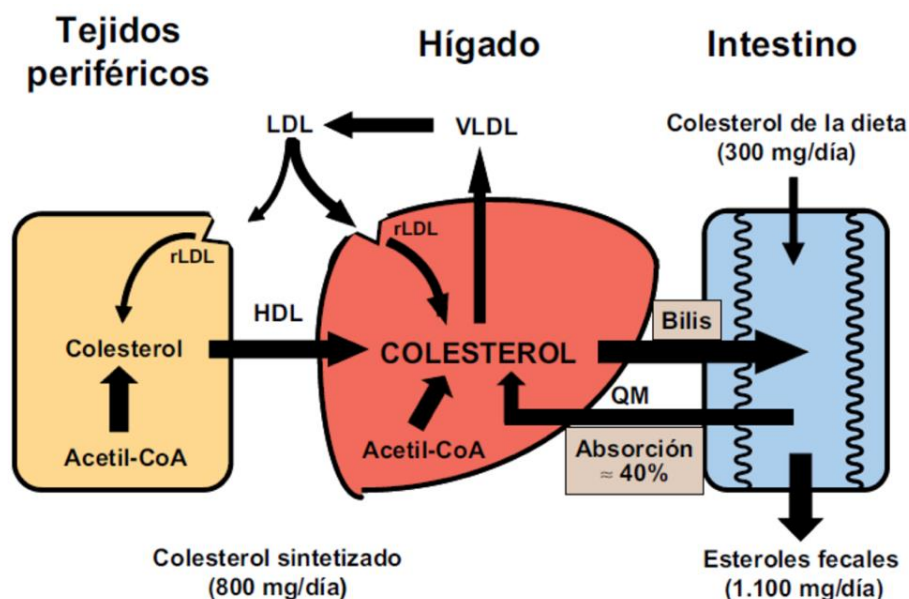
Existen dos formas de cómo obtener el colesterol para nuestro cuerpo; por medio de la dieta (colesterol exógeno), y por la síntesis endógena del mismo (colesterol endógeno). La síntesis de éste se va a llevar a cabo a nivel hepático, y va a estar regulada por la enzima HMG-CoAR, cuya actividad es controlada por el flujo de colesterol intestinal hacia el hígado<sup>10</sup>.

Según Maldonado O, Ramírez I, García J, Ceballos G, Méndez E<sup>10</sup>, en su artículo explica la homeostasis del colesterol de la siguiente forma;

El equilibrio del colesterol es regulado por mecanismos de retroalimentación entre las vías endógena y exógena del metabolismo del colesterol. Una reducción de la entrada de colesterol intestinal por inhibición de su absorción aumenta la actividad de la HMG-CoAR e intensifica la síntesis de colesterol. En cambio, una captación intestinal elevada de colesterol inhibe la HMG-CoAR, reduce la síntesis hepática y produce una regulación a la baja de los receptores de LDL (rLDL), por medio de la reducción de la captación de LDL y el aumento sus concentraciones plasmáticas. Por el contrario, cuando existe una depleción de colesterol, los rLDL son regulados al alza y dan lugar a un aumento de la eliminación de partículas de LDL de la sangre así como a una disminución de las concentraciones plasmáticas de LDL. Este equilibrio determina que para obtener una eficacia máxima en la reducción del colesterol sea necesario un doble mecanismo de acción, por un lado, inhibiendo la síntesis de colesterol mediante bloqueo de la HMG-CoAR y, por otro, bloqueando la absorción del colesterol intestinal.

A nivel sanguíneo las partículas de colesterol no pueden viajar a la libre, esto debido a su capacidad hidrofóbica por lo que deben de unirse a lipoproteínas para lograr su tránsito<sup>10</sup>.

## Ilustración 2. Homeostasis de colesterol



**Fuente:** Imagen tomada de la referencia<sup>10</sup>.

### 2.1.5 Funciones de los lípidos

#### 2.1.5.1 Fuente de energía

La función más conocida de los lípidos es servir como fuente de energía. Los ácidos grasos cuando son oxidados dentro de la célula liberan la energía necesaria para llevar a cabo diversos procesos biológicos, por ejemplo; síntesis de moléculas, transporte de sustancias a través de las membranas y movimiento o trabajo mecánico. Los ácidos grasos son tóxicos dentro de la célula por su efecto detergente, es por esto que su almacenamiento celular se realiza en forma de TG, en gotas lipídicas, para neutralizar dicho efecto<sup>9</sup>.

Los TG son moléculas no polares, insolubles en el agua y químicamente consisten en la unión éster de tres ácidos grasos al glicerol. A nivel tisular, el depósito de los TG constituye el tejido adiposo, donde sirven de aislante térmico de los tejidos subcutáneos. Los TG se almacenan en gotas lipídicas intracelulares, este almacenamiento causa la expansión del

tejido adiposo, esto sucede como una respuesta adaptativa a la sobrenutrición, que puede prevenir la acumulación ectópica lipídica y la lipotoxicidad en otros tejidos<sup>9</sup>.

#### 2.1.5.2 Hidrólisis

La utilización de los ácidos grasos requiere su separación del glicerol a partir de los TG, por un proceso de hidrólisis. Los ácidos grasos liberados a través de este proceso pueden seguir diferentes vías: ser reesterificados nuevamente; usados para obtener energía mediante el proceso llamado  $\beta$  oxidación; empleados como bloques de construcción para la síntesis de lípidos de membrana; servir como cofactores para la señalización celular; o ser exportados<sup>9</sup>.

#### 2.1.5.3 Membranas biológicas

Los lípidos también son constituyentes de las membranas biológicas o plasmáticas, la estructura básica de estas membranas es una bicapa lipídica formada por fosfolípidos. Estas moléculas tienen un carácter anfipático, poseen una región polar, hidrofílica, y otra no polar, hidrofóbica o lipofílica, debido a esta característica es posible que los fosfolípidos interactúen de manera simultánea con sustancias polares y no polares<sup>9</sup>.

En las membranas también existen proteínas, su orientación en ellas no es homogénea, es decir los lados de la capa son diferentes entre sí. Además, hay otra asimetría originada por un movimiento desigual de cargas eléctricas a través de la membrana, lo que origina un potencial eléctrico, esta asimetría de cargas permite diferentes procesos celulares vitales para la célula<sup>9</sup>.

#### 2.1.5.4 Flexibilidad y fluidez

Los cambios en la composición de los ácidos grasos de los fosfolípidos generan cambios en las propiedades fisicoquímicas de la bicapa, como flexibilidad y fluidez en la membrana. La flexibilidad de la membrana permite que algunos lípidos puedan deformar la estructura plana de la bicapa mediante torsiones, cambiando su curvatura, esto permite los procesos de endo y exocitosis, y algunas funciones, por ejemplo; la formación de microvilli en los enterocitos para una captación eficiente de nutrientes o de nanotubos de membrana para la comunicación intercelular<sup>9</sup>.

La membrana es fluida, la mayoría de las interacciones entre sus componentes son no covalentes, permitiendo a las proteínas y a los lípidos un movimiento lateral, en el mismo plano de la membrana. La membrana plasmática está en continuo movimiento, creando una estructura dinámica, sin embargo se destaca que la fluidez depende de la viscosidad/composición de la membrana, esto explica el porque algunos constituyentes tienen la movilidad reducida en ella. Por ejemplo en los ácidos grasos saturados hay una menor fluidez, y en los ácidos grasos insaturados, hay mayor fluidez. Con la presencia de colesterol, el orden y la rigidez de la membrana aumentan<sup>9</sup>.

#### 2.1.5.5 Balsas lipídicas

La membrana no es una estructura homogénea, es asimétrica, compuesta por diferentes lípidos y proteínas en las dos caras, esto facilita funciones celulares específicas. En la membrana se forman grupos específicos de lípidos que pueden diferenciarse de su entorno dentro de la misma membrana. Entre estos grupos destacan las balsas lipídicas, mismas que están formadas por la unión del colesterol con los esfingolípidos. A estas balsas pueden asociarse diversas proteínas, cuando esto sucede, funcionan como plataformas, para la señalización de mensajes extracelulares<sup>9</sup>.

## 2.2 Lipoproteínas

Las lipoproteínas son partículas supramoleculares, compuestas por dos regiones; una superficie anfipática y un centro hidrofóbico formado por lípidos neutros (TG y ésteres de colesterol). La capa superficial esta formada por una combinación de fosfolípidos, colesterol libre y proteínas anfipáticas en contacto con el medio acuoso circundante<sup>9</sup>.

Los componentes proteicos de las lipoproteínas se denominan; apolipoproteínas, estas son moléculas anfipáticas capaces de interactuar con lípidos y con el ambiente acuoso del plasma. Existen dos tipos principales; uno que posee primordialmente estructura secundaria de hoja  $\beta$  (beta), que se asocia con gotas lipídicas de forma irreversible y crea lipoproteínas de baja densidad; y otro que consiste de hélices  $\alpha$  (alfa) y se asocia reversiblemente con gotas lipídicas, formando partículas lipoproteicas de alta densidad. Hoy en día se han estudiado seis clases de apolipoproteínas: A, B, C, D, E y H. Estas apolipoproteínas cumplen funciones como; el transporte y la redistribución de lípidos entre varios tejidos, son cofactores de enzimas en el metabolismo lipídico y también forman parte del mantenimiento de la estructura de las lipoproteínas<sup>9</sup>.

### 2.2.1 Tipos de lipoproteínas

Según Carvajal Carvajal c<sup>9</sup> cada lipoproteínas es sintetizada y secretada por un órgano específico, las principales lipoproteínas son:

- QM (Quilomicrones).
- VLDL (Lipoproteína de muy baja densidad).
- LDL.
- HDL.

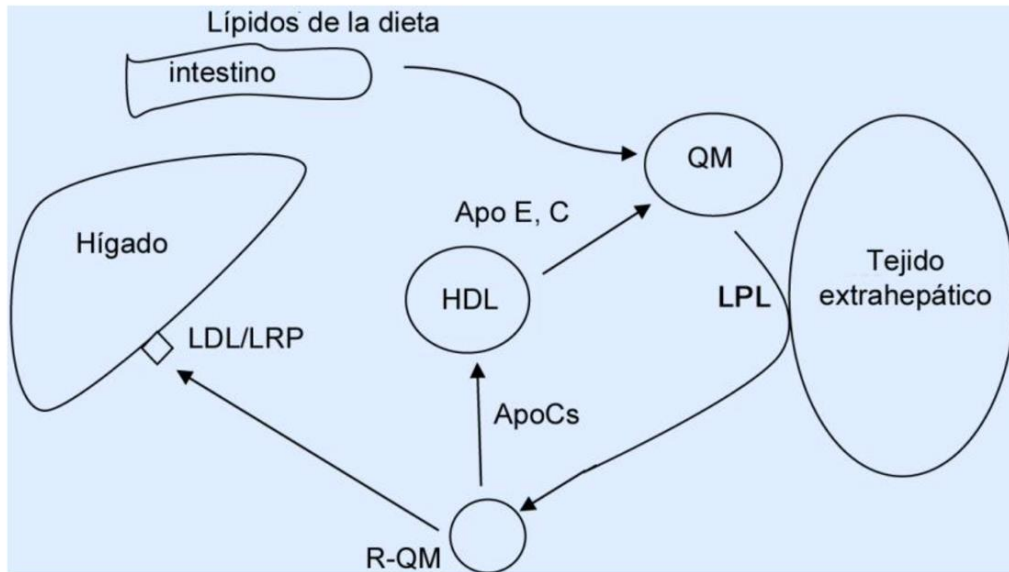
### 2.2.1.1 Quilomicrones

Las células intestinales son las encargadas de sintetizar y secretar los QM, esto en el estado posprandial, es decir después de una ingesta de alimentos. Los QM son partículas heterogéneas, ricas en lípidos (80-95 % de TG) y poseen un diámetro entre 75 y 450 nanómetros (nm). Las partículas de QM que contienen apolipoproteína (Apo) B-48 son secretadas continuamente por el enterocito, y en los momentos de disponibilidad excesiva de TG (estado posabsortivo) se producen QM de mayor tamaño, es decir el tamaño de la partícula de QM depende de la tasa de absorción de la grasa, del tipo y cantidad de grasa absorbida<sup>9</sup>.

Los lípidos absorbidos luego de una comida; ácidos grasos y monoacilglicéridos, se adhieren a las proteínas de unión a ácidos grasos y son enviados al retículo endoplásmico para su esterificación y su empaquetamiento, para originar la partícula de QM, el ensamblaje de los QM empieza con la translocación de la ApoB-48 naciente dentro del lumen del retículo endoplásmico. La ApoB-48 es la forma predominante de ApoB expresada en el intestino delgado, es generada como resultado de un proceso postranscripcional llamado “editaje del ácido ribonucleico (ARN)”. Tanto la ApoB-100, que es la principal apolipoproteína de la VLDL y de la LDL, como la ApoB-48 son codificadas por el mismo gen<sup>9</sup>.

El primer paso del catabolismo de los QM es la unión de la partícula a la superficie endotelial, un proceso llamado marginación. Los QM sufren la hidrólisis de sus TG por medio de la enzima Lipoproteína lipasa (LPL), perdiendo la mayoría de sus TG, mientras la ApoC-II es transferida a partículas de HDL, esto sucede en los tejidos extrahepáticos, a nivel sanguíneo, y predominantemente en el músculo esquelético, corazón y tejido adiposo, como resultado se obtiene una partícula de menor tamaño y menor contenido de TG, llamada remanente de quilomicro (R-QM). El destino de esta partícula es su remoción a nivel hepático, esto por medio de la captación a nivel de la superficie de los hepatocitos, por medio del rLDL. Los ácidos grasos que son liberados producto de la hidrólisis son captados a nivel celular por medio de la proteína receptora CD36, no todos los ácidos grasos liberados por la LPL son captados a nivel celular; algunos retornan a la sangre como ácidos grasos libres<sup>9</sup>.

### Ilustración 3. Metabolismo de los quilomicrones



**Fuente:** Imagen tomada de la referencia<sup>9</sup>.

#### 2.2.1.2 Lipoproteína de muy baja densidad

La VLDL es sintetizada y secretada en el hígado. Su principal Apo es la ApoB-100 y en su composición predominan los TG, que forman el centro hidrofóbico de la partícula, estos TG hepáticos provienen de tres fuentes<sup>9</sup>:

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

Actualmente existen dos tipos de VLDL: la VLDL1, una partícula grande y rica en TG; y la VLDL2, una partícula más pequeña y con un contenido menor de TG, es por esto que la VLDL1 es más aterogénica, esta molécula aumenta el nivel de las partículas LDL,

disminuye las partículas y el nivel del colesterol HDL, estos cambios promueven un mayor desarrollo de la aterosclerosis<sup>9</sup>.

La síntesis de la VLDL se da por medio de dos pasos; un primer paso de lipidación que ocurre de manera simultánea a la síntesis de la ApoB-100 (paso cotraslacional), y un segundo paso posterior a la síntesis de la Apo, donde se adiciona la mayor cantidad de TG. En ambos pasos la proteína microsomal transportadora de TG (MTP) es crucial y desde su sitio de síntesis en el retículo endoplásmico puede también transferir colesterol esterificado a la VLDL naciente<sup>9</sup>.

La VLDL secretada por el hepatocito es hidrolizada por la LPL a nivel de corazón, músculo esquelético y tejido adiposo, liberando ácidos grasos y glicerol. Producto de la hidrólisis se transfiere una porción de la superficie de la lipoproteína a partículas de HDL, además deja una partícula remanente denominada IDL (lipoproteína de densidad intermedia), la cual es de menor tamaño, y posee menor cantidad de TG, fosfolípidos y ApoCs y un mayor contenido relativo de colesterol esterificado y de ApoE. La IDL tiene dos opciones; ser captada a nivel hepático y seguir un proceso similar a los rQM, o transformarse en LDL por acción de la lipasa hepática. La LDL es captada principalmente por rLDL a nivel del hígado. Realmente solo una fracción de las IDL son captadas por el hígado para su degradación, la mayoría son convertidas a LDL<sup>9</sup>.

#### 2.2.1.3 Lipoproteína de baja densidad

La partícula de LDL contiene alrededor de 1 500 moléculas de colesterol esterificado, formando un centro hidrofóbico rodeado por una cubierta hidrofílica de aproximadamente 800 moléculas de fosfolípidos, 500 moléculas de colesterol libre y su principal Apo es la ApoB-100, la función principal es el transporte de colesterol hacia las células que lo requieran<sup>9</sup>.

La LDL es sintetizada a partir del catabolismo de la partícula de VLDL, por acción de la LPL, recientemente se descubrió que el hígado también secreta directamente partículas de LDL, al mismo tiempo que secreta VLDL. La remoción de la LDL se da en el hígado, su vida media en plasma es prolongada y consecuencia de esto es que el LDL colesterol se convierte en la forma predominante de colesterol en el plasma humano<sup>9</sup>.

Las partículas de LDL son eliminadas del plasma por la vía de su rLDL. La LDL bajo la acción de la lipasa hepática pierde TG y se transforma en una llamada partículas pequeñas y densas de LDL (sdLDL), es la lipoproteína más aterogénica, debido a que atraviesa el endotelio vascular más fácil que otras lipoproteínas, ubicándose en la capa íntima arterial<sup>9</sup>.

#### 2.2.1.4 Lipoproteína de alta densidad

La partícula de HDL es la lipoproteína más pequeña, presenta una composición aproximada de 55 % proteína, 3-15 % TG, 26-46 % fosfolípidos, 15-30 % colesterol esterificado y 2-10 % de colesterol libre. Esta lipoproteína se puede clasificar en dos según su movilidad electroforética; una subfracción principal con una alta densidad de carga superficial negativa ( $\alpha$ -HDL) y otra subfracción llamada pre $\beta$ -HDL. La mayoría de las partículas de HDL en el plasma son  $\alpha$ -HDL, la pre $\beta$ -HDL representa solo el 5 % del total de ApoA-I. Los receptores celulares y las enzimas plasmáticas utilizan varios epitopos de ApoA-I para unirse a la partícula y poder modificar su contenido lipídico<sup>9</sup>.

La ApoA-I comprende aproximadamente el 70 % de la masa proteica total del HDL y un 20 % corresponde a ApoA-II, ambas se distribuyen sobre dos subclases de HDL: HDL A-I, que solo contiene ApoA-I, y HDL ApoA-I/A-II, que contiene tanto ApoA-I como ApoA-II<sup>9</sup>.

El HDL y la ApoA-I es producida un 70% en hígado y un 30% en intestino. La ApoA-I es pobre en lípidos, rápidamente adquiere fosfolípidos y colesterol no esterificado, originando una partícula discoidal ApoA-I pobre en lípidos, denominada HDL naciente. Las

partículas de HDL naciente son ricas en colesterol y esfingomielina. A partir de la HDL naciente se origina la partícula HDL madura, por medio de un proceso de lipidación<sup>9</sup>.

La captación de colesterol por parte de la HDL madura a nivel del hígado se realiza por dos mecanismos; captación selectiva de colesterol (libre o esterificado) a nivel de la membrana plasmática, sin la toma de componentes proteicos de la partícula de HDL, y por endocitosis de la partícula completa y su degradación total. La partícula de HDL tiene muchas propiedades o funciones, por ejemplo, es; ateroprotectora, antiinflamatoria, antioxidante, antiapoptótica y antitrombótica; además, lleva a cabo el transporte reverso de colesterol y la promoción de la función de las células endoteliales<sup>9</sup>.

### 2.3 Metabolismo lipídico

El metabolismo lipídico se da por medio de las lipoproteínas circulantes que contienen colesterol y TG. Los QM y VLDL están enriquecidos en TG, LDL y HDL por su parte, transportan predominantemente colesterol. Este metabolismo es descrito mediante una vía endógena, exógena y de transporte inverso<sup>11</sup>.

#### 2.3.1 Vía exógena del metabolismo lipídico

Los lípidos de la dieta, consisten principalmente en TG, ácidos grasos libres, fosfolípidos y colesterol, estos lípidos son absorbidos y empaquetados en QM en los enterocitos. Estos QM que contienen apo B48 ingresan al sistema linfático y luego a la circulación donde adquieren otras apolipoproteínas como la apo C y apo E. Posterior a esto, en el endotelio capilar, la LPL por medio de la actividad de apo CII, hidroliza los TG adentro del núcleo de los QM en ácidos grasos libres, estos son absorbidos por el músculo, el tejido adiposo y otros tejidos periféricos, y los R-QM son eliminados por el hígado<sup>11</sup>.

### 2.3.2 Vía endógena del metabolismo lipídico

Los VLDL se producen de dos formas; en los hepatocitos a partir de ácidos grasos libres derivados de la circulación o recién sintetizados en el hígado, a la superficie de la partícula de VLDL se añaden diversas Apo, incluidas apo B100 dentro del hígado, y apo CII, apo CIII y apo E en la circulación. Cuando la VLDL es secretada en el plasma, la LPL por medio de la actividad de apo CII hidroliza los TG dentro del núcleo de VLDL en ácidos grasos libres, VLDL remanentes e IDL, por último los ácidos grasos libres son absorbidos por los músculos y el tejido adiposo. Partículas restantes de IDL son eliminadas en el hígado o catabolizadas en LDL. El LDL tiene un contenido muy alto de colesterol, este a su vez, se elimina de la circulación cuando se une al rLDL en el hígado y los tejidos extrahepáticos<sup>11</sup>.

### 2.3.3 Transporte inverso del metabolismo lipídico

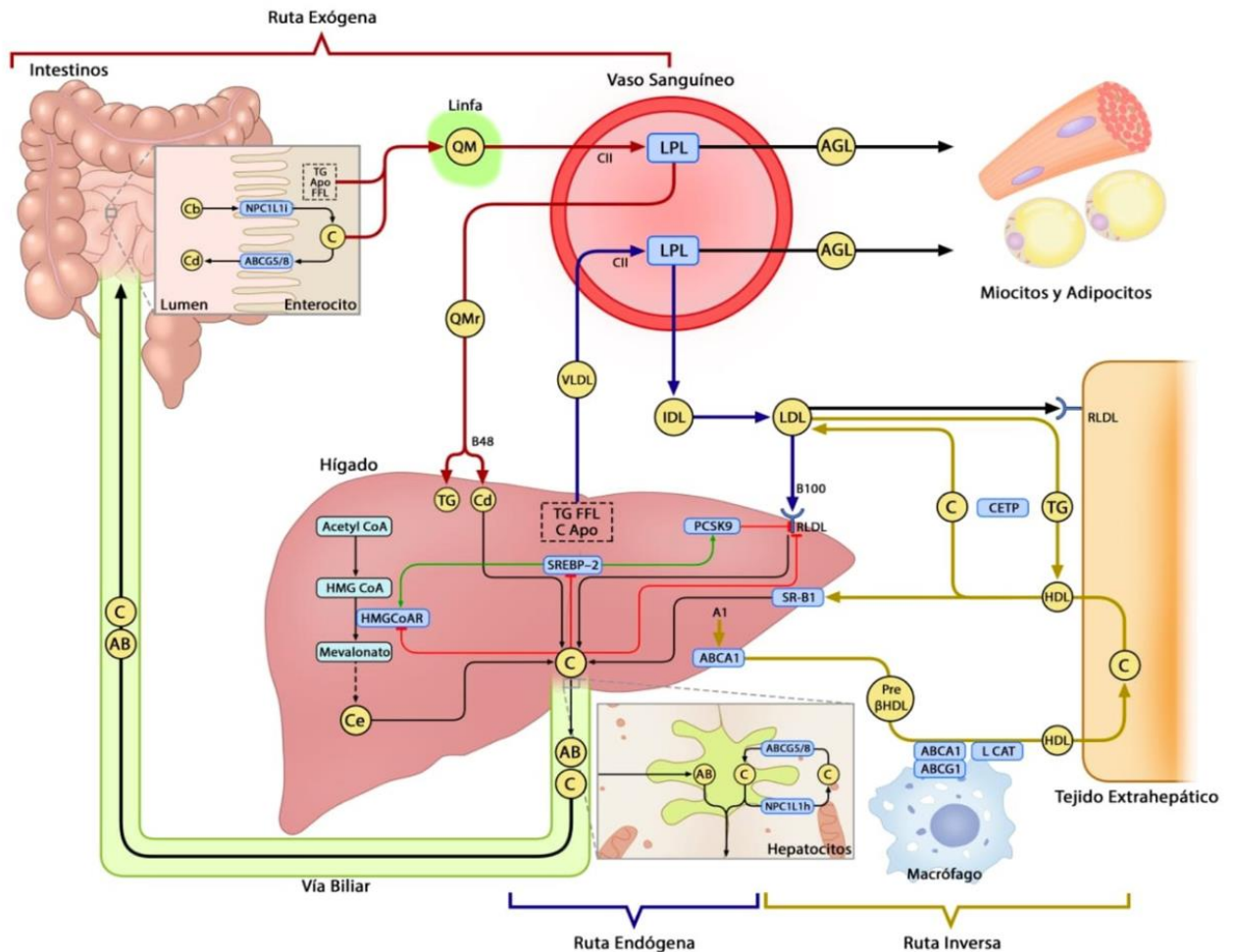
El HDL capta el colesterol que se encuentra en los tejidos periféricos y lo transporta de vuelta al hígado. En este proceso metabólico los rLDL se autorregulan así mismos mediante regulación negativa, cuando el colesterol celular aumenta, la producción de rLDL es reducida, junto con la reducción de la HMG-COAR, esta enzima permite el paso principal que rige la biosíntesis del colesterol. Esta respuesta regulatoria genera que disminuya la entrada de colesterol plasmático y la síntesis endógena de colesterol. Se ha descrito que los ácidos grasos saturados reducen la actividad de los rLDL en el hígado, lo que eleva el colesterol LDL circulante y reduce la síntesis de colesterol endógeno<sup>11</sup>.

La proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) tiene un rol post transcripcional en la regulación de la actividad del rLDL, es el regulador máximo del metabolismo del LDL, se une al rLDL y lo marca para su degradación lisosomal. En el metabolismo lipídico también participa la proteína de Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1), es un transportador de colesterol, el cuál se expresa en la membrana apical de los enterocitos y de los hepatocitos. El NPC1L1 hepático recupera el colesterol de la bilis y lo devuelve al

hígado, inhibiendo la secreción biliar de colesterol, misma función que cumple en el intestino<sup>11</sup>.

En la síntesis de TG son dos las enzimas las que catalizan el paso final del proceso de formación, las diglicero aciltransferasas (DGAT) 1 y 2, estas se encuentran expresadas en todos los tejidos incluyendo el hígado, músculo esquelético, tejido adiposo y con mayor nivel de expresión, el intestino delgado. Una disminución en la actividad de DGAT disminuye los TG en la circulación y en el hígado, también esta implicado en la prevención de la activación de las células hepáticas estrelladas reduciendo la fibrosis hepática<sup>11</sup>.

**Ilustración 4. Metabolismo lipídico**



**Fuente:** Imagen tomada de la referencia<sup>11</sup>.

## 2.4 Dislipidemias

### 2.4.1 Definición

La dislipidemia se define como una alteración de los lípidos a nivel sanguíneo, esto se explica mediante el aumento de las concentraciones plasmáticas de colesterol, TG o ambos, o una disminución del nivel de colesterol asociado a HDL. Los valores para diagnosticar la dislipidemia son los siguientes; CT >200 mg/dL, TG  $\geq$  150 mg/dL, LDL  $\geq$  100mg/dL y HDL <40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres<sup>11</sup>.

### 2.4.2 Clasificación

#### 2.4.2.1 Clasificación de Fredrickson:

En el año 1972, la OMS aceptó como estándar mundial la clasificación realizada por Fredrickson, la cual se basa en el fenotipo lipoproteico, mismo que se obtiene mediante electroforesis o ultra centrifugación, para clasificar las anormalidades lipídicas en cinco tipos;

- Fenotipo I: Es una hipertrigliceridemia exógena por un aumento de los QM plasmáticos<sup>12</sup>.
- Fenotipo IIa: Es una hipercolesterolemia causada por un aumento de LDL<sup>12</sup>.
- Fenotipo IIb: Es una hipercolesterolemia causada por un aumento de VLDL y LDL, con elevación moderada de TG de origen endógeno<sup>12</sup>.
- Fenotipo III: Es caracterizada por presentar una banda  $\beta$  ancha en la electroforesis de lipoproteínas. Esta banda está compuesta por R-QM y VLDL, VLDL ricas en colesterol e IDL, las cuales se unen y forman la  $\beta$ -VLDL<sup>12</sup>.
- Fenotipo IV: Hipertrigliceridemia de origen endógeno, por causa de VLDL<sup>12</sup>.
- Fenotipo V: Hipertrigliceridemia de origen mixto con un aumento tanto de TG exógenos (QM) como endógenos (VLDL) <sup>12</sup>.

#### 2.4.2.2 Clasificación según la etiología:

Hoy en día esta clasificación etiológica es la de mayor utilidad, permite diferenciar entre dislipidemias primarias y secundarias, siendo las primeras 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<sup>12</sup>.

El desarrollo de las dislipidemias primarias se debe principalmente a causas genéticas. La mayoría son de origen poligénico, es decir, que su aparición se debe a la presencia de numerosas variantes genéticas, y las diferencias entre cada paciente se debe a las diferentes exposiciones a determinados factores genéticos, médicos o ambientales que marcaría la diferencia en la presentación clínica entre cada paciente pese a igualdad en la susceptibilidad genética<sup>12</sup>.

Las hipercolesterolemias primarias son entidades clínicas que cursan con aumentos en los niveles plasmáticos de LDL, se subdividen en: la hipercolesterolemia familiar, el defecto familiar en la Apo B-100 y la hipercolesterolemia poligénica<sup>12</sup>.

Hipercolesterolemia familiar: Se origina por mutaciones en el rLDL que pueden ocasionar defectos en su síntesis, bloqueo del transporte del receptor desde el retículo endoplásmico hasta el aparato de Golgi y defectos en la internalización del rLDL. Entre las manifestaciones clínicas típicas se encuentran el arco corneal, xantelasmas y xantomas tendinosos usualmente ubicados en el tendón de Aquiles, tendones de las manos y codos<sup>12</sup>.

Defecto familiar en la Apo B-100: Es una alteración en el gen que codifica la ApoB-100, la apoproteína de las LDL que interactúa con el rLDL. La mayor parte de las mutaciones se ubican en la región del exón 26 comprendida entre los aminoácidos 3456 y 3553, la cual tiene como función el reconocimiento y unión de la ApoB-100 al rLDL, lo que interfiere con el transporte de la partícula lipoproteica al interior celular, generando el aumento de la concentración de las LDL. La clínica en pacientes con este defecto son manifestaciones como los xantomas tendinosos y aterosclerosis prematura<sup>12</sup>.

Hipercolesterolemia poligénica: Es la hiperlipidemia más común de las hipercolesterolemias primarias con fenotipo IIa de Fredrickson. Se caracteriza por cifras de LDL mayores a 190 mg/dl como consecuencia de la interacción de múltiples genes con el ambiente. El diagnóstico se confirma en pacientes con familiares de primer grado con valores alterados de LDL mayores a 190 mg/dl y ausencia de xantomas habiéndose descartado otras alteraciones. Su mayor incidencia es a partir de los 20 años, siendo la aterosclerosis coronaria la manifestación clínica más importante<sup>12</sup>.

Las hipertrigliceridemias primarias abarcan un grupo de hipertrigliceridemias familiares causadas por mutaciones en distintos genes, las cuales se van a subdividir en tres tipos: la deficiencia familiar de lipoproteína lipasa, la deficiencia familiar de Apo C-II y el déficit de Apo A-V<sup>12</sup>.

Deficiencia familiar de LPL: Se produce por un aumento significativo de los QM y no un aumento de VLDL, a pesar de ser esperable un incremento conjunto debido al rol de la LPL en el metabolismo de ambos. Esto explica por qué las VLDL recién sintetizadas son de mayor tamaño, y es debido a su alto contenido en TG confundiendo así con los QM<sup>12</sup>.

Deficiencia familiar de Apo C-II: En esta deficiencia se observa una hipertrigliceridemia mixta, lo que corresponde a un aumento de QM y VLDL. Dentro de la presentación clínica de esta patología, es posible mencionar cuadros de pancreatitis como su complicación principal junto con la aparición de xantomas tuberosos y eruptivos<sup>12</sup>.

Hipertrigliceridemia familiar por mutaciones en el gen de la Apo A: Como su nombre lo indica es un déficit de la misma, generando un aumento de VLDL que puede acompañarse o no por aumentos en los QM, como consecuencia de una lipólisis deficiente de las lipoproteínas ricas en TG<sup>12</sup>.

Las hiperlipidemias mixtas es un tipo de patología que se caracteriza por un aumento de los niveles plasmáticos de CT y TG simultáneamente. Entre las causas primarias, se destacan la hiperlipidemia familiar combinada y la disbetalipoproteinemia<sup>12</sup>.

Hiperlipidemia familiar combinada: Es la más común entre las dislipidemias de origen genético. Se caracteriza por presentar fluctuaciones espontáneas sin causa conocida, en los valores de colesterol y TG, razón por la cual puede encontrarse alternancia entre la hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia mixta o incluso normalización de los valores de los lípidos séricos en el mismo individuo en función del tiempo sin que exista ningún cambio en sus condiciones clínicas. Es común encontrar concentraciones altas de Apo B en este tipo de hiperlipidemia mixta. Esta patología cursa con una elevación de LDL y/o TG moderada, superando algunas veces los 300 mg/dL, sin embargo, al combinarse con otras causas de dislipidemia pueden observarse niveles extremadamente altos de colesterol y/o TG<sup>12</sup>.

Disbetalipoproteinemia: También llamada hiperlipidemia tipo III, es originada por un defecto estructural en la Apo E lo que genera una disminución en la unión a los receptores hepáticos y periféricos de APO B/E, esto resulta en una disminución de la captación hepática de las IDL y los R-QM, incrementando el recambio de sus componentes a nivel plasmático con otras lipoproteínas como las LDL y las HDL. La Apo E facilita la eliminación de TG uniéndose a su receptor hepático y activa a la lipasa hepática que cataliza la conversión de las partículas ricas en TG en lipoproteínas de baja densidad. Es necesario que exista algún detonante para que se manifieste la enfermedad, por ejemplo hipotiroidismo, obesidad, intolerancia a los carbohidratos, DM y embarazo. En los resultados de los laboratorios reportan elevaciones simultáneas de colesterol y TG en el rango de 300 mg/dL en esta hiperlipidemia<sup>12</sup>.

Las hipolipidemias primarias son trastornos genéticos que se presentan con menor frecuencia en comparación con las hiperlipidemias primarias. Suelen cursar con niveles muy bajos e incluso ausentes de lipoproteínas circulantes. Se clasifican en tres grupos; la abetalipoproteinemia, la hipobetalipoproteinemia familiar y las hipoalfalipoproteinemias<sup>12</sup>.

Abetalipoproteinemia: Se presenta con mayor incidencia en la infancia, sin embargo es poco común. Se caracteriza por niveles bajos de VLDL y LDL con ausencia de Apo B-100. Las concentraciones plasmáticas de CT y TG son extremadamente bajas. Las

manifestaciones clínicas más comunes son; esteatorrea, malabsorción de vitaminas liposolubles y graves alteraciones neurológicas, oculares, musculares y hematológicas<sup>12</sup>.

Hipobetalipoproteinemia familiar: Se caracteriza por un bajo nivel plasmático de LDL y Apo B. Es causada por una mutación del gen que codifica la Apo B-100. Clínicamente se presenta con un aumento de las enzimas hepáticas, intolerancia oral y malabsorción intestinal a las grasas e hígado graso<sup>12</sup>.

Hipoalfalipoproteinemias: Se caracterizan por presentar niveles bajos de HDL, generalmente menores de 35 mg/dL y por esto aumenta el riesgo potencial aterogénico. El 50% de las alteraciones del HDL es por defectos genéticos de carácter poligénico en varios loci cromosomales que controlan la expresión de Apo (A-I, A-II, C-II, C-III y A-IV) y de la enzima lecitin colesterol acil transferasa (LCAT)<sup>12</sup>.

Las dislipidemias secundarias son las más comunes y sus causas se deben a factores ambientales, malos hábitos dietéticos o a la presencia de otra enfermedad desencadenante, por ejemplo; DM, la obesidad, el síndrome metabólico, el hipotiroidismo, el síndrome nefrótico, y el tabaquismo. En las dislipidemias secundarias siempre será una prioridad el tratamiento y control de la enfermedad crónica de base, sumado a una corrección en los estilos de vida y hábitos<sup>12</sup>.

### 2.4.3 Mecanismos fisiopatológicos

#### 2.4.3.1 Mecanismos fisiopatológico primarios de hipercolesterolemia

Como anteriormente se mencionó la hipercolesterolemia se puede generar tanto por mecanismos primarios, los cuales se asocian a alteraciones genéticas o por mecanismos secundarios, es decir consecuencia de otra patología<sup>11</sup>.

Las mutaciones del rLDL se pueden clasificar en dos grupos; aquellas mutaciones que generan la ausencia de síntesis de proteínas o la síntesis de un rLDL completamente no funcional y mutaciones que dan como resultado la síntesis de cierta cantidad de un rLDL parcialmente eficaz. El dominio de Apo B interactúa con el rLDL, cuando las mutaciones causan reordenamientos estructurales interfieren con la unión de la partícula de LDL al rLDL y genera un aumento del LDL plasmático<sup>11</sup>.

Las concentraciones plasmáticas elevadas de PCSK9 se asocian con una tasa reducida de aclaramiento de LDL y, por ende, con concentraciones plasmáticas elevadas de LDL. Además, se ha demostrado el papel modulador de PCSK9 en la secreción de lipoproteínas ricas en TG en personas con hipercolesterolemia familiar debido a mutaciones donde aumenta la función de PCSK9<sup>11</sup>.

Existen otras mutaciones asociadas a la hipercolesterolemia familiar, por ejemplo; mutaciones que asocian una menor actividad de NPC1L1, que se expresan con una menor absorción de colesterol a nivel intestinal, esto se asocia con una disminución en la incidencia de cardiopatía isquémica. La HDL naciente se esterifica a través LCAT convirtiéndose en una HDL madura, un defecto en esta etapa dará como resultado una deficiencia familiar de LCAT. Diferentes mutaciones resultan en sitosterolemia (trastorno del metabolismo de los lípidos), se caracteriza por aumento de la absorción y una disminución de la excreción biliar de esteroides vegetales y colesterol, lo que provoca un aumento del LDL, de los esteroides vegetales y del riesgo de evento cardiovascular<sup>11</sup>.

#### 2.4.3.2 Mecanismos fisiopatológicos primarios de hipertrigliceridemia

##### 2.4.3.2.1 Mutaciones de LPL

Las causas de hipertrigliceridemia son una sobreproducción o una reducción en la eliminación/aclaramiento de los TG, esto debido a mutaciones en los factores que trabajan en la lipólisis de los TG. Las principales mutaciones ocurren en la LPL, otras menos comunes

son las mutaciones en los genes Apo CII y Apo AV. La ausencia parcial o completa de LPL catalíticamente activa genera hipertrigliceridemia<sup>11</sup>.

La LPL congénita (hiperlipidemia tipo 1 o síndrome de hiperquilomicronemia) es un trastorno poco común, causado por mutaciones que generan pérdida de función en LPL, bloqueo de la secreción de LPL o interferencia con la formación de homodímeros estables. Dentro de los reguladores de la actividad de LPL se encuentra la Apo CII, es un activador de la LPL, su deficiencia o mutación causa inactividad de la LPL<sup>11</sup>.

#### 2.4.3.2.2 Mutaciones en GPIHBP1

La proteína 1 de unión a lipoproteínas de alta densidad anclada en glicosilfosfatidilinositol (GPIHBP1), es una proteína que esta anclada a las células endoteliales capilares, y que transporta a la LPL desde los espacios subendoteliales hasta la luz capilar. Mutaciones/ausencia de GPIHBP1 no permite la entrada de LPL en los capilares, provocando una quilomicronemia y acumulación de LPL catalíticamente activa en los espacios intersticiales, bloquea la hidrólisis de TG mediada por LPL y conduce a niveles de TG elevados en el plasma<sup>11</sup>.

El gen Apo AV participa en la acción de la LPL, aumentando la unión de las lipoproteínas ricas en TG a los glicosaminoglicanos presentes en la superficie de las células endoteliales, haciendo que estas lipoproteínas sean más accesibles a la LPL. La síntesis de Apo AV disminuye la producción de VLDL y a la vez aumenta la actividad de la LPL que media la hidrólisis de los TG, por lo que su mutación aumentaría los niveles de TG plasmáticos<sup>11</sup>.

#### 2.4.3.2.3 Mutaciones en Apo CIII y Angiopoyetina similar a 3 (ANGPTL3)

La Apo CIII es un regulador de LPL que inhibe su actividad, se encuentra en las lipoproteínas ricas en triglicéridos, inhibe la hidrólisis mediada por LPL y afecta negativamente la captación hepática mediada por receptores de lipoproteínas ricas en triglicéridos remanentes, su inhibición reduce los niveles de triglicéridos en plasma<sup>11</sup>.

ANGPTL3 también inhibe a LPL y la actividad de la lipasa endotelial, esto enlentece la eliminación de las lipoproteínas ricas en TG, y aumenta las concentraciones plasmáticas de TG. Su mutación genera deficiencia, conduciendo a una pan-hipolipoproteinemia (niveles bajos de TG, LDL y HDL)<sup>11</sup>.

#### 2.4.3.3 Mecanismos fisiopatológicos secundarios de la dislipidemia

##### 2.4.3.3.1 Hipotiroidismo

En el hipotiroidismo la concentración plasmática de LDL aumenta debido a una disminución de la transcripción de rLDL en el hígado, esto conduce a una disminución de la eliminación y además un aumento de los niveles plasmáticos de Apo B<sup>11</sup>.

##### 2.4.3.3.2 Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina se asocia con dislipidemia, principalmente con hipertrigliceridemia, esto debido a cambios en la síntesis y disminución del aclaramiento de los TG. La mayor disponibilidad hepática de ácidos grasos libres conduce a una disminución de la degradación de Apo B, lo que provoca una sobreproducción de VLDL en estados de resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina disminuye la actividad de LPL, por ende, disminuye la degradación de TG<sup>11</sup>.

#### 2.4.3.3.3 Síndrome nefrótico

En el síndrome nefrótico se altera la cantidad y función de los lípidos. Las lipoproteínas IDL, VLDL, LDL y el colesterol, aumentan en el plasma, esto por la pérdida urinaria de proteínas, lo que reduce la presión oncótica<sup>11</sup>.

#### 2.4.3.3.4 Obesidad

En la obesidad, se producen altas concentraciones séricas de colesterol, LDL, VLDL, TG y una reducción del HDL. Hay una mayor tasa de síntesis de colesterol hepático en individuos obesos que suprime la expresión de los rLDL<sup>11</sup>.

#### 2.4.4 Complicaciones de las dislipidemias

La hipercolesterolemia es un factor importante en la enfermedad cardiovascular, y el LDL está directamente relacionado en la aterosclerosis. Los macrófagos (principal célula inflamatoria aterosclerótica), emplean receptores que captan el colesterol rico en lipoproteínas. Si la entrada de colesterol excede la capacidad de salida, el colesterol intracelular se acumula como gotas de lípidos en los macrófagos convertidos en células espumosas, esta es la última vía para la formación de la placa aterosclerótica<sup>11</sup>.

Un nivel elevado de TG y colesterol son predictores de eventos cardiovasculares, la aterogenicidad de la hipertrigliceridemia tiene relación con las partículas remanentes de lipoproteínas ricas en TG que inducen disfunción endotelial, inhiben la fibrinólisis y mejora la coagulación e inflamación vascular<sup>11</sup>.

La hipertrigliceridemia es una causa de pancreatitis, no es la más común, sin embargo, cuando se presenta tiene una alta morbimortalidad. El mecanismo patógeno por el cuál se genera es debido a la hidrólisis de lipoproteínas ricas en TG y ácidos grasos libres, mediante

lipasa pancreática, el aumento y acumulación de ácidos grasos libres causa daño en las células acinares y capilares pancreáticos, resultando en isquemia del parénquima pancreático lo que a su vez creará un ambiente ácido que aumenta aún más la toxicidad de los ácidos grasos libres. La pancreatitis por hipertrigliceridemia ocurre cuando el nivel de TG es mayor a 1000mg/dL<sup>11</sup>.

## 2.4.5 Tratamiento de las dislipidemias

### 2.4.5.1 Tratamiento no farmacológico

Modificaciones en la dieta genera cambios en los lípidos, un estudio evaluó los cambios en los lípidos con dieta mediterránea, se comprobó que sin existir una pérdida de peso se redujo significativamente el CT en plasma, el LDL, Apo B y las concentraciones de PCSK9. Además, se demostró que el sitosterol, el fitosterol que son abundantes en esta dieta, reduce la expresión de NPC1L1, lo que explica la reducción de la absorción de colesterol. En otro estudio se comparó la respuesta en los lípidos ante el ayuno intermitente, el ejercicio y terapia combinada en personas obesas, se concluyó que solo la intervención combinada logró disminuciones en LDL y aumentos en las concentraciones de HDL, sin embargo, ninguna intervención redujo los niveles de TG<sup>11</sup>.

Estudios han demostrado que el ejercicio disminuye la concentración de TG plasmáticos en ayunas. Como consecuencia, los niveles de VLDL disminuyen y los niveles de HDL tienden a aumentar<sup>11</sup>.

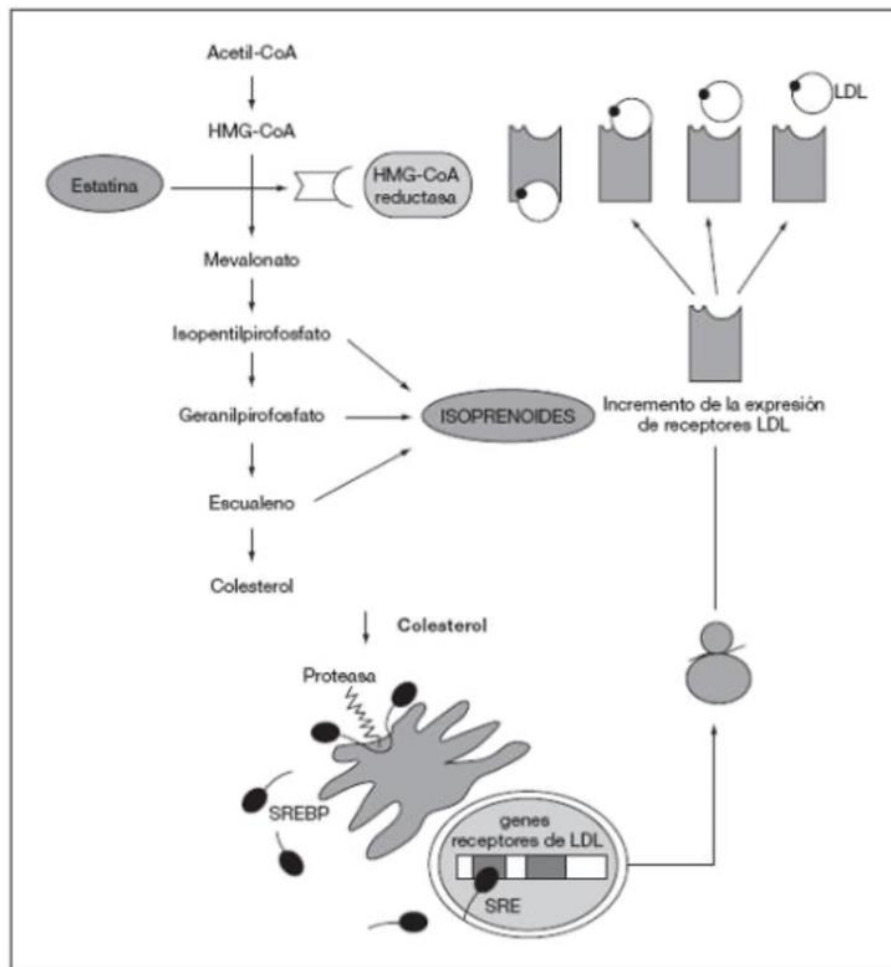
### 2.4.6 Tratamiento farmacológico de las dislipidemias

Los grupos farmacológicos utilizados para el manejo de las dislipidemias son: inhibidores de la HMG-CoAR, el ácido nicotínico, los fibratos, los ácidos grasos omega-3, el ezetimibe y los iPCSK9.

#### 2.4.6.1 Inhibidores de la HMG-CoAR / estatinas

El mecanismo de acción de las estatinas como agente hipolipemiante se debe a que reducen la síntesis de colesterol a nivel hepático, esto principalmente mediante la inhibición competitiva de la actividad de la HMG-CoAR, esta es la enzima limitante de la velocidad que transforma el mevalonato en colesterol. Al reducir la síntesis de colesterol intracelular, las estatinas inducen una mayor absorción de LDL y otras lipoproteínas ricas en TG de la sangre. Esto, conduce a una menor concentración plasmática de lípidos, como consecuencia de una mayor expresión del rLDL en la membrana de los hepatocitos<sup>13</sup>.

**Ilustración 5. Mecanismo de acción de las estatinas**



**Fuente:** Imagen tomada de la referencia<sup>14</sup>.

Las estatinas suelen ser fármacos bien tolerados, incluso se considera que se debe analizar la adherencia del paciente a la terapia cuando aparecen efectos adversos, ya que los mismos pueden ser resultado de mala adherencia, dosificación inadecuada o suspensión del mismo. El efecto adverso más frecuente es el dolor y la sensibilidad muscular, estos síntomas musculares asociados a las estatinas (SAMS), aparecen sin signos de necrosis de miocitos, es decir no hay elevación de la creatina quinasa (CK) o pérdida funcional muscular importante. La rabdomiólisis se considera la forma más grave de miopatía inducida por las estatinas. Se define como necrosis muscular difusa (al menos diez veces la elevación de CK, a menudo hasta 40 veces el límite superior normal acompañada de dolor muscular intenso y mioglobinuria). Los efectos secundarios menos frecuentes son cefalea, trastornos del sueño, dispepsia, náuseas, erupción cutánea, alopecia, disfunción eréctil, ginecomastia y artritis<sup>13</sup>.

El riesgo de efectos secundarios con las estatinas también puede depender de las interacciones entre medicamentos. Algunas estatinas como, la atorvastatina, la simvastatina y lovastatina son metabolizadas por isoenzimas del citocromo P450, por lo que su nivel plasmático y su toxicidad pueden aumentar cuando se coadministran con otros fármacos que experimentan el mismo metabolismo hepático extenso, por ejemplo algunos medicamentos que podrían interaccionar son: los antifúngicos azólicos, macrólidos, antivirales, ciclosporina, amiodarona y bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos<sup>13</sup>.

Algunas interacciones farmacológicas pueden afectar la eficacia de las estatinas afectando su biodisponibilidad, por ejemplo, se genera una disminución de la biodisponibilidad oral, la concentración y actividad de las estatinas cuando se administran con secuestradores de ácidos biliares, es por esto que las estatinas deben tomarse al menos 1 hora antes o 4 a 6 horas después. En pacientes que utilizan fluvastatina, lovastatina, rosuvastatina o simvastatina y a la vez están anticoagulados con Warfarina, se debe de dar seguimiento continuo ya que esta interacción puede aumentar el efecto anticoagulante<sup>13</sup>.

#### 2.4.6.2 Ezetimibe

El ezetimibe es un profármaco, el cual se absorbe rápidamente y una vez metabolizado a glucurónico de ezetimibe inicia su efecto farmacológico a través del metabolito activo inhibe la absorción intestinal de colesterol dietético y biliar al interferir con la actividad de la NPC1L1 expresada en el borde en cepillo intestinal. Esta interferencia genera que se absorba menos cantidad de colesterol y por ende menos colesterol entregado al hígado, efectuando una regulación positiva de la expresión de rLDL, que este a su vez promueve la eliminación de LDL de la sangre<sup>13</sup>.

Este fármaco no amerita ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y/o insuficiencia renal de leve a grave. Al día de hoy no se han informado efectos adversos importantes, las molestias más comunes son los trastornos musculoesqueléticos, como artralgia o contracciones musculares involuntarias, y las gastrointestinales leves, como náuseas, diarrea y dolor abdominal<sup>13</sup>.

Múltiples ensayos clínicos demostraron que el ezetimibe como monoterapia tiene un efecto beneficioso en reducir el colesterol LDL, sin embargo cuando es administrado junto con estatinas, la reducción es significativamente mayor y además es eficaz para reducir los eventos cardiovasculares tanto en prevención primaria y secundaria. En los ensayos clínicos aleatorizados: IMPROVE-IT y PRECISE-IVUS, se demostró una mejoría general en los resultados cardiovasculares en pacientes después de un síndrome coronario agudo con esta combinación<sup>13</sup>.

Este fármaco se considera terapia de segunda línea, ya sea solo o en combinación con la dosis máxima tolerada de estatina, especialmente cuando no se alcanza el objetivo terapéutico o el paciente parece intolerante<sup>13</sup>.

#### 2.4.6.3 Inhibidores de PCSK9 (IPCSK9)

La PCSK9 es una enzima que interfiere en la degradación de los rLDL en los hepatocitos, facilitando que su oclusión reduzca dicha degradación, asegurando que los receptores estén continuamente en funcionamiento, lo que permite una mayor absorción y eliminación de partículas LDL del plasma, reduciendo así las concentraciones plasmáticas de esta lipoproteína<sup>15</sup>.

El mecanismo de acción de estos fármacos es mediante la inhibición de PCSK9 por anticuerpos monoclonales, que son quienes protegen los rLDL y aumentan su función, y a su vez, la inhibición de la síntesis de VLDL, lo que conduce a una disminución de los niveles de LDL sin la mediación del rLDL<sup>15</sup>.

Los IPCSK9, ya sea como monoterapia o como terapia combinada con estatinas, tienen la capacidad de reducir significativamente los niveles de LDL. Algunos fármacos pertenecientes a este grupo son: evolocumab, alirocumab y bococizumab. La Sociedad Española de Arterioesclerosis publicó un documento recientemente actualizado aclarando la ficha técnica de indicaciones aprobadas para España para el uso de estos fármacos como monoterapia, se aprueba en los casos de intolerancia a las estatinas que cumplan las siguientes condiciones<sup>15</sup>:

- Poner a prueba al menos dos estatinas diferentes, una con la dosis inicial más baja recomendada y la otra con cualquier dosis.
- 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.
- 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.

El evolocumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que inhibe PCSK9 y reduce el LDL hasta en un 60 %. Su dosis no requiere ajuste en pacientes con

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 pacientes. Tampoco se recomienda su uso en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, ya que se sabe que atraviesa la placenta. El alirocumab son anticuerpos monoclonales totalmente humanos que inhiben PCSK9 y ayudan a reducir el LDL entre un 36 % y un 59 %<sup>15</sup>.

Con respecto a los efectos adversos, los IPCSK9 no parecen aumentar significativamente el riesgo de miopatía cuando se usan solos o en combinación con estatinas. Su uso tiene un riesgo leve 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 IPCSK9<sup>15</sup>.

#### 2.4.6.4 Fibratos

Este grupo de fármacos son ligandos sintéticos, ejemplos de estos son: fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato y gemfibrozilo<sup>15</sup>.

Su mecanismo de acción es mediante la unión al receptor  $\alpha$ , cuya activación conduce a la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos libres en el hígado y reduce la disponibilidad de estas moléculas para la síntesis de VLDL. El efecto principal de estos fármacos, se ve reflejado en los niveles séricos de los TG, esta disminución representa de 30-50% aproximadamente, otro efecto destacable es el aumento de HDL de un 5-15%<sup>15</sup>.

Este grupo de fármacos por lo general es bien tolerado, se conocen algunos efectos secundarios leves, por ejemplo: síntomas gastrointestinales, erupciones cutáneas, miopatía, elevación de las enzimas hepáticas y colestasis. El riesgo de miopatía es mayor en pacientes diagnosticados con enfermedad renal avanzada y difiere entre los diferentes fibratos, especialmente cuando se usan en combinación con estatinas. La interacción entre fibratos y estatinas puede explicarse por la acción de estos sobre la vía metabólica de las estatinas. Por

ejemplo, el gemfibrozilo inhibe la glucuronidación de las estatinas, lo que provoca un aumento significativo de sus concentraciones plasmáticas, a diferencia del fenofibrato el riesgo de miopatía es menos frecuente cuando se indica combinado con estatinas, esto debido a que sigue vías farmacocinéticas diferentes<sup>13</sup>.

La insuficiencia renal y la disfunción hepática son contraindicaciones relativas para el uso de estos fármacos. Los fibratos no deben ser utilizados en mujeres embarazadas<sup>15</sup>.

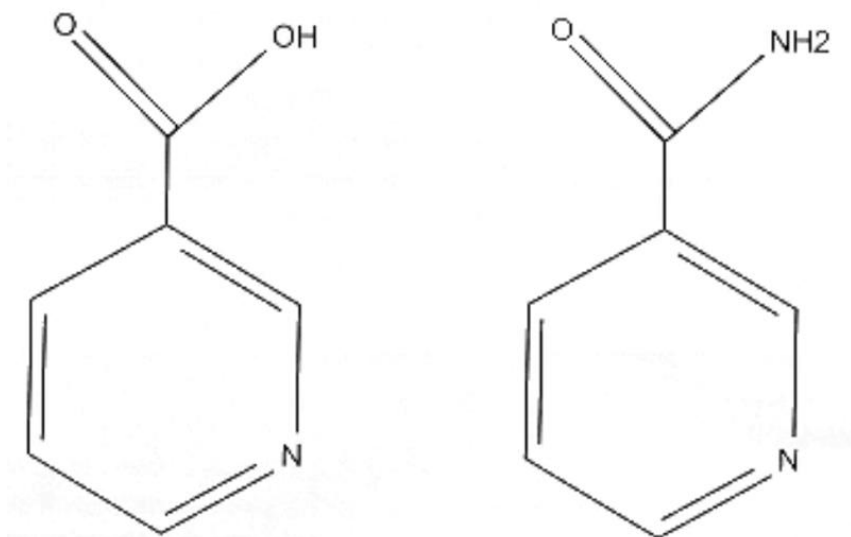
#### 2.4.6.5 Ácido nicotínico (niacina)

La niacina es un complejo de vitamina B soluble en agua que funciona como una vitamina cuando se convierte en nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) o nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP)<sup>15</sup>.

El ácido nicotínico tiene un amplio efecto modulador de los lípidos, su efecto es mediado por la acción sobre la lipasa sensible a hormonas en el tejido adiposo. Su mecanismo de acción es en el hígado, donde inhibe la DGAT 2 generando una disminución de la secreción de partículas VLDL, esto a su vez produce una disminución de partículas de LDL, aproximadamente de un 15-18% y de TG de un 18-20%. También provoca un aumento de hasta el 25% del HDL, esto mediante la estimulación de la producción de Apo A1 en el hígado<sup>13</sup>.

Los dos efectos secundarios del ácido nicotínico son el enrojecimiento y el aumento de la concentración sérica de ácido úrico, se dice que estos son casi inevitables. Otros efectos adversos son síntomas gastrointestinales graves y descontrol en los niveles de glucosa sanguínea. En la actualidad la niacina ya no está indicada como terapia complementaria para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en sujetos tratados con estatinas<sup>13</sup>.

### Ilustración 6. Fórmula estructural del ácido nicotínico y de la nicotinamida



**Fuente:** Imagen tomada de la referencia<sup>5</sup>.

#### 2.4.6.6 Ácidos grasos poliinsaturados omega-3

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 son el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), cuando se utilizan en dosis farmacológicas de 2-4 gramos (g)/día logran una reducción de los niveles de TG<sup>13</sup>.

Su mecanismo de acción es desconocido hoy en día, sin embargo se describe que puede estar en relación con su capacidad para interactuar con la LPL y los receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPAR) y con una disminución de la secreción de Apo B, generando una disminución de las partículas de VLDL. Los efectos adversos más comunes son síntomas gastrointestinales, como eructos, dispepsia y alteraciones del gusto, que ocurren hasta en un 3 a 4% de los pacientes<sup>13</sup>.

#### 2.4.6.7 Secuestradores de ácidos biliares

Los secuestradores de ácidos biliares como la colestiramina y colestipol son los hipolipemiantes más antiguos y seguros, esto porque no se absorben en el intestino. Aunque las estatinas son muy eficaces como monoterapia, estas resinas se pueden utilizar como medicación de segunda línea cuando las estatinas no regulan los niveles de colesterol, o en casos de intolerancia<sup>15</sup>.

Su mecanismo de acción es gracias a la diferencia de cargas, los aglutinantes de ácidos biliares tienen una carga positiva y se unen a los ácidos biliares que poseen una carga negativa. Por el gran tamaño de las resinas, estas no se absorben, provocando que los ácidos biliares asociados a ellas se desechen por medio de heces. Dado que más del 95% de los ácidos biliares se reabsorben en condiciones normales, la interrupción de esta reabsorción genera un descenso en 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 rLDL, un aumento en los rLDL hepáticos aumenta la eliminación de LDL y disminuye la concentración de LDL, pero este efecto se contrarresta parcialmente por un aumento en la síntesis de colesterol causado por un aumento en la HMG-CoAR. La inhibición que genera la estatina en la actividad de la HMG-CoAR aumenta significativamente la eficacia de las resinas cuando son dadas simultáneamente<sup>15</sup>.

La disminución de LDL con resinas es dosis dependiente, las dosis de 8-12 g de colestiramina o de 10-15 g de colestipol generan un descenso del 12-18%. Las dosis máximas; 24 g de colestiramina y 30 g de colestipol pueden reducir el LDL hasta un 25%, pero existe mayor riesgo de presentar efectos adversos, principalmente los gastrointestinales, los cuales los pacientes los describen como intolerables<sup>15</sup>.

**Tabla 1. Resumen de fármacos hipolipemiantes**

<b>Estatinas</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atorvastatina.</li> <li>• Fluvastatina.</li> <li>• Lovastatina.</li> <li>• Pitavastatina.</li> <li>• Rosuvastatina.</li> <li>• Pravastatina.</li> <li>• Simvastatina.</li> </ul>	<p>Son el tratamiento más efectivo y con menos efectos secundarios para el manejo de las dislipidemias, principalmente para los casos donde el LDL está elevado.</p>	<p>Contraindicados en el embarazo.</p> <p>Hepatotoxicidad; medir las enzimas hepáticas; la basal y luego solo cuando haya indicación clínica.</p> <p>Miopatía y rabdomiólisis.</p>
<b>Inhibidor de la absorción de colesterol</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ezetimibe.</li> </ul>	<p>Monoterapia en pacientes con elevación de LDL que no toleran la estatina.</p> <p>Combinación con estatina para mayor disminución del LDL.</p>	<p>Los fijadores de ácidos biliares inhiben la absorción de ezetimibe; evitar su uso combinado.</p> <p>Es un fármaco bien tolerado, pero se ha informado rabdomiólisis con la monoterapia y con la adición de fármacos un mayor riesgo.</p> <p>El tratamiento combinado está contraindicado en el embarazo</p>
<b>IPCSK9</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alirocumab.</li> <li>• Evolocumab.</li> </ul>	<p>Para disminuir el riesgo de infarto miocárdico, ACV y</p>	<p>Existe riesgo de hipersensibilidad o</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bococizumab.</li> </ul>	<p>angina inestable que requiere hospitalización en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida.</p> <p>Para reducción del LDL como tratamiento auxiliar solo o en combinación con otro fármaco.</p>	<p>reacciones en el sitio de inyección.</p> <p>Son los fármacos más efectivos para reducir el LDL.</p> <p>Efectos secundarios posibles son los síntomas seudogripales, rinofaringitis, e infecciones de vías respiratorias altas.</p> <p>Se usa además de dosis máximas toleradas de estatinas.</p>
--	--	---

**Derivados de ácidos fibrícos (fibratos)**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemfibrozilo.</li> <li>• Fenofibrato.</li> <li>• Ciprofibrato.</li> <li>• Bezafibrato.</li> </ul>	<p>Fármacos habituales para el tratamiento de la hiperlipidemia o hipertrigliceridemia grave.</p>	<p>Efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales.</p> <p>Puede haber un síndrome de miopatía en pacientes que toman clofibrato, gemfibrozilo o fenofibrato.</p> <p>La insuficiencia renal, enfermedad vesicular y disfunción hepática son contraindicaciones relativas.</p>
--	---	--

		Contraindicados en el embarazo.
<b>Ácido nicotínico (niacina)</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Niacina.</li> </ul>	Efecto positivo en todos los parámetros del perfil lipídico; actúa aumentando el HDL, reduce los TG y el LDL.	<p>Contraindicada en el embarazo, enfermedad ulcerosa péptica, uso concurrente de estatinas y gota.</p> <p>Los efectos adversos como el rubor, prurito y la dispepsia, son los que provocan abandono del tratamiento.</p> <p>Hepatotoxicidad, manifestada por aumento de transaminasas séricas.</p>
<b>Ácidos grasos poliinsaturados omega 3</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>EPA.</li> <li>DHA.</li> </ul>	Coadyuvante para tratar la hipertrigliceridemia (TG >1 000 mg/100 mililitros (mL), también disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares en adultos con concentraciones de TG $\geq$ 150 mg/100 mL.	<p>Los efectos adversos son: artralgias, náusea, eructos con sabor a pescado, dispepsia y aumento de LDL.</p> <p>Los ácidos grasos omega 3 pueden prolongar el tiempo de sangrado, por esto los pacientes que toman anticoagulantes deben vigilarse con cautela.</p>

Secuestradores de ácidos biliares		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colestiramina.</li> <li>• Colestipol.</li> </ul>	<p>Son los fármacos hipolipemiantes más seguros (sin absorción sistémica).</p>	<p>Los efectos adversos que se presentan son los gastrointestinales: estreñimiento, distensión, dispepsia.</p> <p>La hipertrigliceridemia grave es una contraindicación para el uso de colestiramina y colestipol; por aumento de las concentraciones de TG.</p>

**Fuente:** Elaboración propia en base de la referencia<sup>15</sup>.

## CAPITULO III - MARCO METODOLÓGICO

### 3.1 Tipo de investigación

En la presente investigación se utilizó el método de revisión bibliográfica. La misma se basa en la búsqueda de artículos, protocolos, documentos, datos, y referencias bibliográficas publicadas por tema, autor o autores en específico. El objetivo de la investigación es analizar el abordaje farmacoterapéutico en pacientes adultos con dislipidemias a partir de protocolos implementados en diferentes sistemas de salud para la generación de recomendaciones de manejo y prevención al sistema de salud costarricense.

Según Hernández R et al<sup>16</sup> la revisión bibliográfica es una investigación realizada por medio de un análisis de literatura reciente, que se basa en una búsqueda exhaustiva de artículos científicos que respondan a la pregunta del problema de investigación. Además, tiene como objetivo el proceso de investigación, la aplicación de la evidencia científica en la práctica clínica y por ende, la actualización de la formación académica.

El objetivo de una revisión bibliográfica es recopilar, organizar, analizar, comparar y sintetizar los artículos disponibles sobre el tema específico en investigación, y así desarrollar un trabajo sintetizado basado en evidencia científica, el cual permite expandir los conocimientos tanto de los creadores como de los futuros lectores del trabajo.

En la presente investigación no se utilizó ningún método estadístico para sintetizar información, por lo que no existe muestra de investigación, ya que el objetivo de la misma es; recopilar los documentos de normalización y artículos científicos que evidencien el mejor abordaje farmacoterapéutico para las dislipidemias actualmente, con el fin de crear recomendaciones implementables en el sistema de salud costarricense.

### 3.2 Fuentes de información

Para la elaboración de la presente pesquisa se utilizó diferentes fuentes de información con el objetivo de recopilar los documentos de normalización y artículos

científicos más aptos para la investigación, de acuerdo a ciertos criterios rigurosamente previstos, para que la calidad informática utilizada fuera la apropiada para el desarrollo del trabajo; donde se describa las características más básicas y adecuadas para el tratamiento de las dislipidemias, además sus posibles futuras complicaciones sino se adecua una terapia temprana y efectiva.

### 3.3 Criterios de búsqueda

**Tabla 2. Criterios de búsqueda utilizados, según objetivo**

<b>Objetivo general</b>	<b>Descriptor</b>	<b>Motores de búsqueda</b>	<b>Periodo de estudio</b>	<b>Idioma</b>
Analizar el abordaje fármaco terapéutico en pacientes adultos con dislipidemias a partir de los protocolos implementados en diferentes sistemas de salud para la generación de recomendaciones de manejo y prevención al sistema de salud costarricense.	Dislipidemias	Google académico, BINASSS, PubMed, Elsevier, Scielo, Dialnet, Redalyc.	2018-2024	Español, inglés.
	Manejo fármaco terapéutico	Google académico, BINASSS, PubMed, Elsevier, Scielo, Dialnet, Redalyc.	2018-2024	Español, inglés.
	Prevención de futuras comorbilidades	Google académico, BINASSS, PubMed, Elsevier,	2018-2024	Español.

		Scielo, Dialnet, Redalyc.		
Describir la información relacionada con dislipidemias que se encuentren disponibles en el escenario nacional costarricense para la posible creación de futuras intervenciones o estrategias al sistema de salud.	Manejo de las dislipidemias en Costa Rica	Google académico, BINASSS, PubMed, Elsevier, Scielo, Dialnet, Redalyc.	2018-2024	Español, inglés.
	Epidemiología de las dislipidemias en Costa Rica	Google académico, BINASSS, PubMed, Elsevier, Scielo, Dialnet, Redalyc.	2018-2024	Español.
Revisar los protocolos de abordaje actuales de pacientes con dislipidemias y los criterios médicos para el uso de estos, en el contexto internacional.	Manejo de las dislipidemias en Colombia	Google académico, BINASSS, PubMed, Elsevier, Scielo, Dialnet, Redalyc.	2018-2024	Español, inglés.
	Manejo de las dislipidemias en México	Google académico, BINASSS, PubMed, Elsevier, Scielo, Dialnet, Redalyc.	2018-2024	Español, inglés.

	Manejo de las dislipidemias en Perú	Google académico, BINASSS, PubMed, Elsevier, Scielo, Dialnet, Redalyc.	2018-2024	Español, inglés.
	Manejo de las dislipidemias en Chile	Google académico, BINASSS, PubMed, Elsevier, Scielo, Dialnet, Redalyc.	2018-2024	Español, inglés.
Formular en base a la información recopilada una estrategia de abordaje del paciente con dislipidemia implementable en los sistemas de salud costarricenses, para el manejo y prevención de comorbilidades asociadas.	Tratamiento más efectivo para las dislipidemias	Google académico, BINASSS, PubMed, Elsevier, Scielo, Dialnet, Redalyc.	2018-2024	Español, inglés.
	Guías para el manejo de dislipidemias	BINASSS, PubMed, Elsevier, Scielo, Dialnet, Redalyc.	2018-2024	Español, inglés.

**Fuente:** Elaboración propia, 2024.

### 3.4 Criterios de inclusión y exclusión

**Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión para la selección de artículos**

<b>Criterios de inclusión.</b>	<b>Criterios de exclusión.</b>
Artículos en población mayor de 18 años, diagnosticados con dislipidemia en ambos sexos.	Artículos sobre dislipidemia con mutaciones genéticas.
Artículos respecto al manejo fármaco terapéutico de las dislipidemias.	Artículos sobre dislipidemias en otros grupos etarios diferentes al de interés en esta revisión.
Artículos 2018 publicados entre el año y 2024.	Artículos publicados antes del año 2018.
Protocolos sobre el abordaje de dislipidemias en adultos.	
Artículos en los idiomas; español e inglés.	

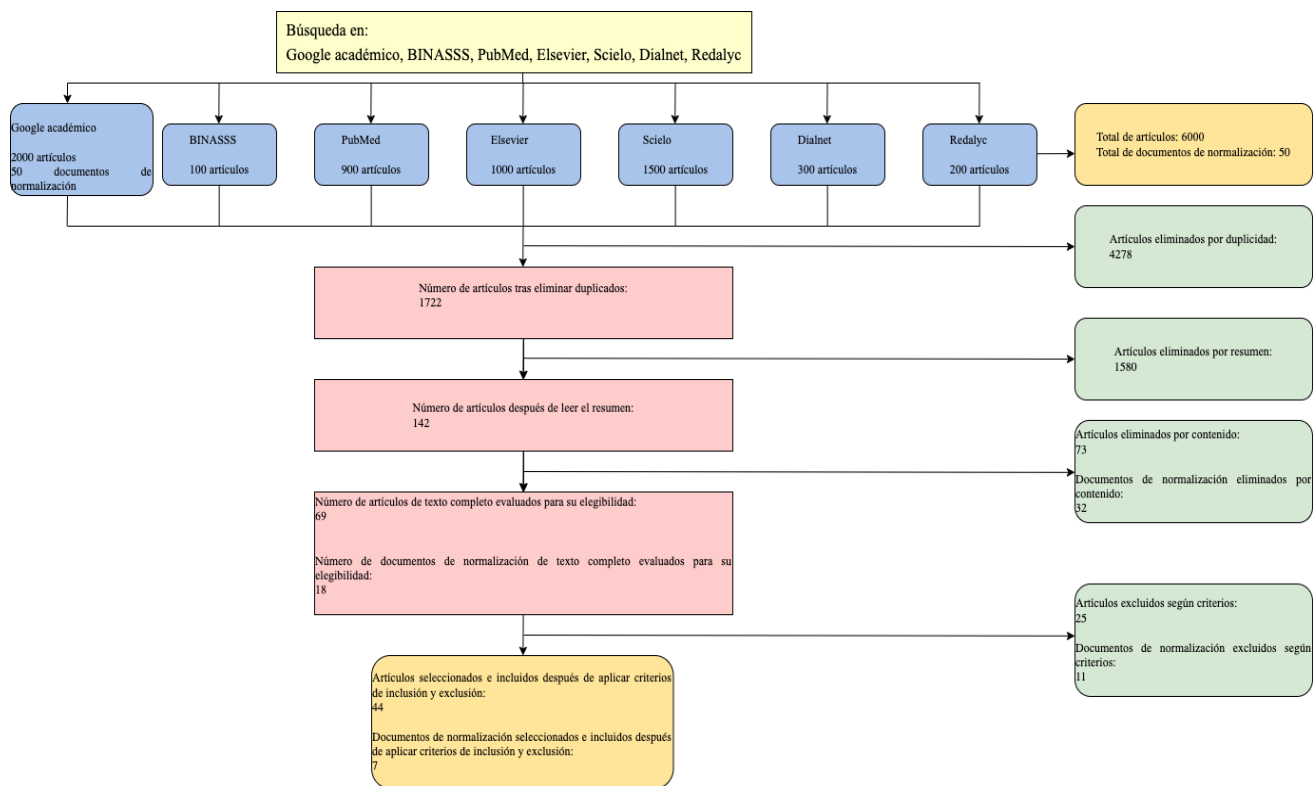
**Fuente:** Elaboración propia, 2024.

### 3.5 Análisis de la información

En la búsqueda de información, se han obtenido hasta el momento 6000 artículos, tanto en el idioma español como en inglés. Sin embargo los 6000 no han sido útiles en la investigación, ya que se han aplicado los criterios de inclusión y exclusión, por medio de revisión del título y del año de publicación. Inicialmente se descartaron aquellos artículos que no cumplían con el tiempo de antigüedad, es decir se seleccionaron únicamente los que se publicaron del año 2018 al 2024, además, se descartaron los que no tenían tanta relación

con el enfoque del tema en investigación, esto porque estudiaban poblaciones con edades que no eran de interés, por ejemplo la edad pediátrica, también los que incluían patologías que no se relacionaban directamente con las dislipidemias o aquellos en los que no abordaban el manejo fármaco terapéutico actual de las dislipidemias, logrando así disminuir el número a 44. Los mismos se utilizaron porque son artículos recientes y con mayor nivel de evidencia, además su contenido concuerda al tema en investigación. Sumado a estos artículos también se hizo una búsqueda de los documentos de normalización sobre el abordaje fármaco terapéutico de las dislipidemias en adultos a nivel nacional e internacional, donde se obtuvo un total de 50 documentos de normalización, al seleccionar los que concordaban con los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 7 documentos de normalización, de los siguientes países: Costa Rica, Colombia, México, Perú, Chile, Estados Unidos y Europa.

### Ilustración 7. Análisis de la información



Fuente: Elaboración propia 2024

### 3.6 Clasificación de la información según niveles de evidencia

**Tabla 4. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia**

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	%
1	Revisión sistemática y metaanálisis	11	11	25
	Ensayo clínico controlado aleatorizado			
2	Revisión sistemática de estudios de cohortes	4	5	11.3
	Estudio cohorte prospectivo	1		
4	Estudios transversales	7	7	16
	Estudio cuasi experimental			
5	Revisión bibliográfica	21	21	47.7
<b>Total</b>		44	44	100%

**Fuente:** elaboración propia, 2024.

## CAPITULO IV - ANÁLISIS DE RESULTADOS

4.1 Describir la información relacionada con dislipidemias que se encuentren disponibles en el escenario nacional costarricense para la posible creación de futuras intervenciones o estrategias al sistema de salud

Tras una exhaustiva búsqueda, únicamente se encontró a nivel nacional una guía de manejo para pacientes dislipidémicos, la cual fue creada por médicos de la CCSS, en el año 2004, denominada: Guía para la Atención de las Dislipidemias en el primer nivel de atención.

A continuación se explica el manejo actual de las dislipidemias en la CCSS, la epidemiología, estudios realizados y las actualizaciones recientes en el manejo en nuestro país, Costa Rica.

Según la Guía para la detección, el diagnóstico y el tratamiento de las dislipidemias para el primer nivel de atención, se basa en cuatro pasos para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con dislipidemia, los cuales son identificar a la población en riesgo, diagnóstico por laboratorio, clasificación de la dislipidemia y estratificación del riesgo coronario<sup>7</sup>.

- Identificación de la población de riesgo:

Se debe iniciar con valoraciones del perfil lipídico a toda persona mayor de 30 años, existen casos donde el control se inicia antes de esta edad; realizar el perfil lipídico entre los 20 y 30 años de edad cuando exista<sup>7</sup>:

- Historia familiar de dislipidemias o de cardiopatía precoz.
- Paciente con diagnóstico de DM, insuficiencia renal o hepática y/o enfermedades metabólicas, sumado al diagnóstico de dislipidemia
- Personas menores de 20 años con obesidad.

Después de la medición del perfil lipídico en individuos sanos mayores de 20 años si el resultado de este es normal, se recomienda medirlo cada 5 años y siempre enfatizar en estilos de vida saludable. En el caso de los pacientes portadores de otras enfermedades que se asocian a mayor RCV como son la DM, la HTA u otros factores de riesgo como el fumado,

en ellos se debe hacer el perfil lipídico una vez al año, si el resultado es normal, o cada 3-6 meses hasta que se normalice<sup>7</sup>.

Existen casos especiales donde no se recomienda realizar el perfil lipídico, durante el embarazo, debido a que generalmente va a estar alterado, excepto en pacientes embarazadas con historia previa de hipertrigliceridemia, en pacientes con un infarto agudo al miocardio debido a que el perfil lipídico se va a alterar después de las primeras 48 horas por causa de los reactantes de fase aguda, por lo que se recomienda medir en las primeras 48 horas del inicio del dolor o después del primer mes<sup>7</sup>.

- Diagnóstico por laboratorio:

En todo paciente identificado con factores de riesgo antes mencionados se debe realizar un perfil lipídico completo. Para este examen de laboratorio se recomienda un ayuno de 12 a 14 horas y no haber ingerido licor 24 horas antes. Un perfil lipídico mide los niveles del CT, TG, y el nivel de HDL. El LDL se calcula por medio de; la fórmula de Friedewald, esta no se puede utilizar en los casos en que los TG son mayores o iguales a 400 mg/dL, en estos casos el indicador utilizado es el colesterol no HDL<sup>7</sup>.

La Fórmula de Friedewald es la siguiente:

$$\text{LDL-col} = \text{CT} - [\text{HDL-col} + (\text{TG}/5)].$$

En caso de ser necesario calcular el colesterol no HDL, este se calcula de la siguiente forma: Colesterol no HDL = CT - HDL. El valor normal de este es 30 mg/dL más que el nivel del LDL<sup>7</sup>.

Los valores de referencia de laboratorio con respecto a los TG, se considera normal cuando es menor de 150 mg/dL, y se considera muy alto si es mayor de 500 mg/dL, este valor incrementa el riesgo de pancreatitis. El nivel deseable de HDL en ambos sexos es mayor de 40 mg/dL. En niños mayores de 2 años y en los adolescentes los niveles óptimos del perfil lipídico son: CT menor de 170 mg/dL, LDL <110 mg/dL, HDL >40 mg/dL y TG <100 mg/dL<sup>7</sup>.

### Ilustración 7. Clasificación del perfil lipídico

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

**Fuente:** Imagen tomada de la referencia<sup>7</sup>.

- Clasificación de las dislipidemias:

Según los resultados de laboratorio y la lipoproteína que esté alterada, las dislipidemias se pueden clasificar en: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia mixta, la cual es una hipercolesterolemia más hipertrigliceridemia y por último en hipoalfalipoproteinemia: que es una disminución del HDL. También se pueden clasificar según su origen, primario (familiar), o secundarias a factores ambientales o a enfermedades asociadas<sup>7</sup>.

Se sospecha una dislipidemia familiar, cuando se cumplen al menos dos de los siguientes criterios<sup>7</sup>:

- Historia familiar de dislipidemias en primera generación, es decir padres, hermanos o hijos.
- Historia familiar y/o personal de cardiopatía precoz en primera generación. En hombres cuando se presenta antes de los 55 años y en mujeres antes de los 65 años.
- Nivel de dislipidemia: valores que duplican o triplican los valores óptimos.

- Signos físicos: no existen datos en el examen físico que sean patognomónicos, pero hay hallazgos sugestivos con los cuales inicia la sospecha, por ejemplo arcus corneal, xantomas luberosos y eruptivos, xantelasmas, estriata palmaris.
- Poca o nula respuesta al tratamiento farmacológico.

En caso que se sospeche una dislipidemia familiar se debe referir al tercer nivel de atención. Se deben descartar causas de dislipidemia secundaria en pacientes con hipercolesterolemia en la que no se encuentra una causa atribuible, como es obesidad o historia familiar, en estos casos está indicado medir la hormona estimulante de la tiroides (TSH) para descartar hipotiroidismo. En caso de que el laboratorio confirme un diagnóstico de hipotiroidismo, este se debe tratar con levotiroxina, y luego de 6 semanas de tratamiento se debe hacer un control de su perfil lipídico. En caso de que se sospeche de otras enfermedades como insuficiencia renal, síndrome nefrótico o hepatopatía se deben realizar los estudios necesarios para confirmar la patología<sup>7</sup>.

Las causas más frecuentes de hipertrigliceridemia, son: la ingesta de alcohol (en estos casos se debe suspender el consumo de alcohol y repetir el perfil lipídico en un período de cuatro semanas), la DM descompensada, o pacientes no conocidos como diabéticos, y la ingesta excesiva de carbohidratos simples. Las causas más frecuentes de disminución del HDL son: el sedentarismo, tabaquismo, hipertrigliceridemia, el uso de drogas (progestinas, esteroides anabólicos y corticosteroides) y/o dietas bajas en grasas<sup>7</sup>.

- Estratificación del riesgo coronario:

Es importante estratificar el riesgo coronario con el fin de determinar el nivel del LDL deseable de cada paciente, ya que este es el blanco primario en el tratamiento de las dislipidemias, también se debe conocer el riesgo que tiene el paciente de presentar un evento cardiovascular en un plazo de 10 años y por último determinar la urgencia en el inicio del tratamiento farmacológico<sup>7</sup>.

Para estratificar el riesgo coronario se debe conocer cuántos factores de riesgo mayores de los que modifica el LDL cumple el paciente, estos factores son<sup>7</sup>:

- Presión arterial >140/90 milímetros de mercurio (mmHg) o paciente con tratamiento antihipertensivo.
- HDL <40 mg/dL.
- Historia prematura de enfermedad coronaria.
- Parientes masculinos de primer grado <55 años que hayan sufrido coronariopatía.
- Parientes femeninas de primer grado <65 años que hayan sufrido coronariopatía.
- Edad actual; hombres >45 años, mujeres de >55 años.

Si el HDL es >60 mg/dL se considera un “factor de riesgo negativo” por lo que a la sumatoria final se le debe restar un factor de riesgo<sup>7</sup>.

Otro aspecto para la estratificación es conocer si dentro del historial clínico del paciente tiene antecedentes de un evento aterosclerótico previo (infarto agudo de; miocardio, ACV, isquemia cerebral transitoria o enfermedad arterial periférica), o si cursa con enfermedades como la DM, el aneurisma de la aorta abdominal, la enfermedad carotídea sintomática o si tiene tres o más factores de riesgo mayores. En todos estos casos se considera que el paciente se encuentra en prevención secundaria, si el paciente no presenta ninguna de las características antes mencionadas se considera que se encuentra en prevención primaria<sup>7</sup>.

La estratificación de riesgo se divide en tres categorías según la guía antes mencionada<sup>7</sup>:

- Bajo riesgo: Son pacientes que presentan de 0-1 factor de riesgo. En estos pacientes el LDL deseable es menor de 160 mg/dL.
- Moderado riesgo: Son pacientes con 2 factores de riesgo. En estos pacientes el LDL deseable es menor de 130 mg/dL.
- Alto riesgo: Son aquellos pacientes con antecedentes clínicos de enfermedad aterosclerótica previa, o con equivalentes de riesgo coronario; diabéticos, pacientes con aneurisma de aorta abdominal, enfermedad carotídea sintomática o tres y más

factores de riesgo cardiovascular. En estos pacientes el LDL meta es menor de 100 mg/dL.

#### 4.1.1 Síndrome metabólico

El síndrome metabólico, también llamado síndrome de Reamen, es un conjunto de anormalidades metabólicas, hemodinámicas y renales, sus características principales son: resistencia a la insulina-hiperinsulinemia, obesidad abdominal, anormalidades en el ritmo circadiano de la presión arterial y frecuencia cardíaca, el síndrome diabético dislipidémico, hipercoagulabilidad, hiperuricemia y microalbuminuria, todas estas características constituyen un riesgo elevado de morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares y DM tipo 2. La principal causa del síndrome metabólico son los cambios en el estilo de vida, caracterizado por dietas altas en grasas y el sedentarismo, los cuales conducen a la obesidad, siendo este un factor de riesgo para el desarrollo del mismo<sup>7</sup>.

La dislipidemia del síndrome metabólico se caracteriza por la hipertrigliceridemia en ayunas y posprandial, un nivel disminuido de HDL en plasma y una elevación del LDL. Existen cinco criterios clínicos, de los cuales se deben cumplir tres para el diagnóstico del síndrome metabólico, los cuales se describen en la siguiente imagen<sup>7</sup>.

## Ilustración 8. Criterios diagnósticos para 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 referencia<sup>7</sup>.

### 4.1.2 Tratamiento con cambios en el estilo de vida

La recomendación de un estilo de vida saludable es el objetivo principal en la atención en los servicios de salud, ya que reducen el riesgo de enfermedad coronaria y enfermedad cerebro vascular, dichas recomendaciones deben individualizarse según las condiciones y factores de riesgo cada paciente<sup>7</sup>.

- a. En una población sin factores de riesgo de dislipidemia y que llevan un estilo de vida saludable, este se debe reforzar, y en los casos donde existe un estilo de vida inadecuado, caracterizado por factores de riesgo como, tabaquismo, sedentarismo, alcoholismo, o hábitos alimenticios no saludables, es necesario incentivar y crear un plan de cambio<sup>7</sup>.
- b. En una población con factores de riesgo de dislipidemia, más un perfil lipídico sin alteración se debe de actuar como se menciona en punto a<sup>7</sup>.
- c. En una población con el diagnóstico de dislipidemia indiferentemente de su riesgo, se debe incentivar estilos de vida saludables y brindar un tratamiento farmacológico<sup>7</sup>.

Los cambios de estilo de vida, incluyen la reducción del consumo de grasas saturadas y colesterol, realización de actividad física y reducción de peso. Los beneficios de la realización de actividad física y ejercicio son: disminuye el riesgo de enfermedades cardíacas, de tener un segundo infarto al miocardio, disminuye el CT y los TG, también puede aumentar el HDL y una disminución en el LDL. Reduce el riesgo de desarrollar DM tipo 2, cáncer de colon, depresión y ansiedad. El esquema recomendado por la Asociación Americana del Corazón es de 30 a 60 minutos de actividad física diaria, cuatro a seis veces a la semana y de moderada intensidad. Todo paciente diagnosticado con dislipidemia debe eliminar por completo el consumo de alcohol y tabaco ya que estos son un factor de riesgo para sufrir un evento cardiovascular<sup>7</sup>.

#### 4.1.3 Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico para las dislipidemias se debe iniciar cuando ya se realizaron cambios en los factores modificables como; una dieta saludable, realización de actividad física, pérdida de peso, cesación de fumado y consumo de alcohol, y/o la corrección de otras patologías las cuales son causas secundarias. Si el paciente persiste con laboratorios fuera de los valores normales en el perfil lipídico pese a realizar estos cambios es cuando se debe iniciar terapia farmacológica. Existen cinco tipos de tratamiento farmacológico, los cuales son: las estatinas, los secuestradores de ácidos biliares, los fibratos, el ácido nicotínico y por ultimo los nuevos inhibidores de la absorción del colesterol; Ezetimibe<sup>7</sup>.

Los efectos esperables de las estatinas son una reducción del LDL, el cual varía según la dosis administrada, 10 mg reducen un 19%, 20 mg un 27%, 40 mg un 33% y 80 mg un 39%, en los TG se espera una reducción de un 7-30%. Como efectos secundarios se puede presentar miopatías, aumento de las enzimas hepáticas, molestias gastrointestinales como dispepsia, constipación, flatulencias y calambres abdominales. Dentro de las contraindicaciones relativas se mencionan, el uso de otros medicamentos como ciclosporina, gemfibrozil, o niacina por alto riesgo de miopatía, y como contraindicación absoluta se menciona la hepatopatía<sup>7</sup>.

Los secuestradores de ácidos biliares, como la Colestiramina en una dosis de 4-12 g reduce el LDL un 15-30% y aumenta el HDL de un 3-5%, este grupo de fármacos podrían aumentar los TG. Como efectos secundarios se pueden presentar intolerancias gastrointestinales y disminución de la absorción de otros medicamentos. Únicamente presentan dos contraindicaciones; disbetalipoproteinemia y/o un aumento mayor a 400 mg/dL de los TG<sup>7</sup>.

El Fibrato más conocido es el Gemfibrozilo, este se indica en una dosis de 600 mg dos veces al día, esta dosis reduce el LDL de un 5-20% si los TG están en valores normales, si los TG están con valores altos este fármaco puede aumentar el LDL. Reduce los TG de un 20-50%, y aumenta el HDL de un 10-20%. Dispepsia, cálculos biliares y miopatía son posibles efectos secundarios que podrían presentarse. Como contraindicación para este fármaco se menciona la enfermedad hepática y/o renal severa<sup>7</sup>.

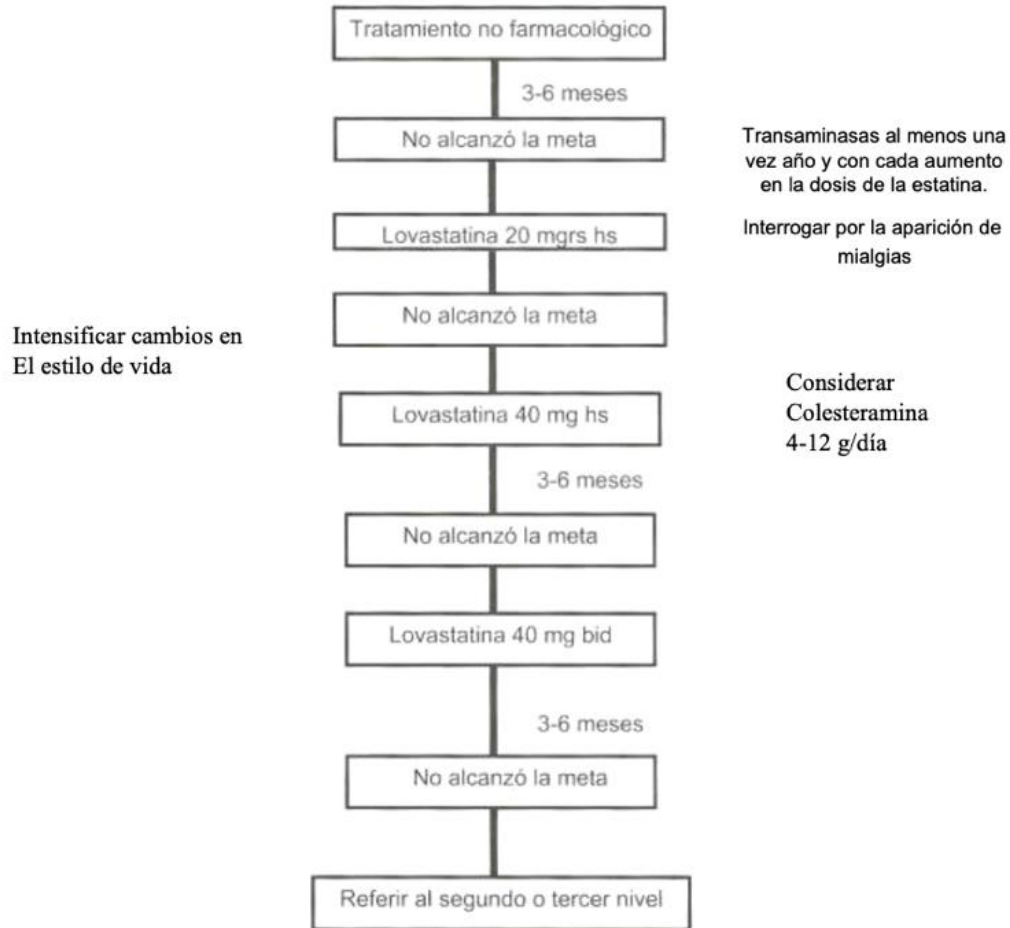
El esquema inicial en un paciente recién diagnosticado con dislipidemia en la CCSS según esta guía, se debe iniciar con la modificación en el estilo de vida, esto durante tres a seis meses, si con esto no se logran las metas en el perfil lipídico se inicia el tratamiento con fármacos, las estatinas de baja intensidad son el medicamento de primera elección, iniciando con 20 mg de lovastatina vía oral una vez al día antes de acostarse a dormir. Si con esta dosis el paciente persiste con los laboratorios alterados se debe intensificar en los estilos de vida saludable y además aumentar la dosis de la estatina, duplicando la misma; 40 mg de lovastatina vía oral una vez al día antes de acostarse, esto por tres a seis meses. Después de este tiempo si los valores del perfil continúan fuera del rango normal se debe aumentar la frecuencia de la toma, es decir administrar por vía oral el fármaco dos veces al día durante tres a seis meses. Si a pesar de realizar todas estas modificaciones el paciente aún presenta rangos elevados es necesario referir a un segundo o tercer nivel de atención. En todo paciente dislipidémico se deben valorar las transaminasas al menos una vez al año o en cada aumento de dosis de estatina<sup>7</sup>.

En los casos en los que el paciente llegue a valores meta en el perfil lipídico con el tratamiento hipolipemiante se debe de mantener por tiempo indefinido el tratamiento, ya que si se suspende el tratamiento los niveles lipídicos se podrían volver a elevar. Los hipolipemiantes no se deben indicar o se deben de suspender en caso de embarazo, enfermedad hepática activa, elevaciones de enzimas hepáticas (3 veces el valor normal), presencia de dolores musculares, miositis severa, una creatininfosfoquinasa (CPK) mayor de 5 veces su valor normal en casos de los fibratos o estatinas, constipación severa o intolerancia gastrointestinal en casos de resinas. En casos especiales como los adultos mayores el tratamiento farmacológico es permitido sin embargo este debe de mantenerse con dosis bajas y no combinar hipolipemiantes, en este grupo de pacientes si la creatinina sérica es mayor de 1.2 mg, no se debe usar fibratos<sup>7</sup>.

## Ilustración 9. Resumen de seguimiento y tratamiento farmacológico para dislipidemia

**Metas:** Alto riesgo < 100 mg/dl      Moderado riesgo < 130 mg/dl      Bajo riesgo < 160 mg/dl

Tratamiento farmacológico y cambios en estilo de vida

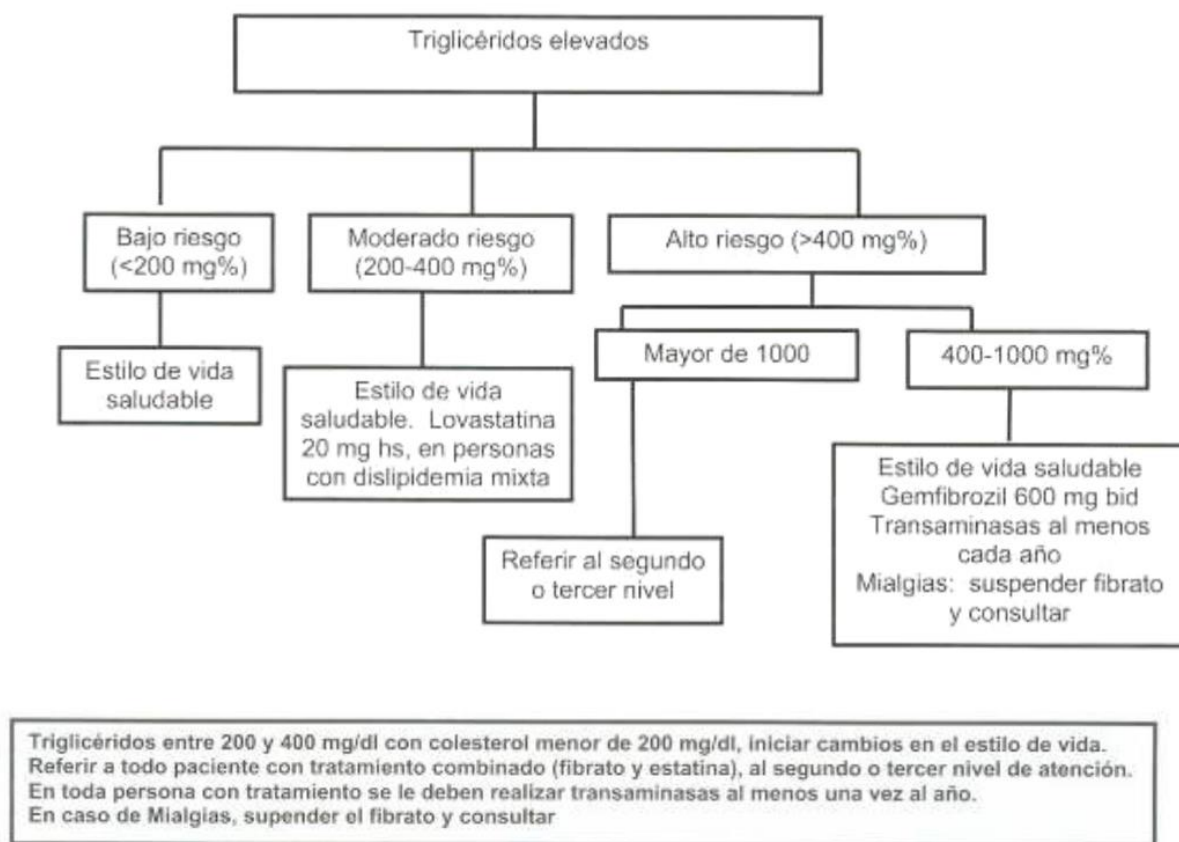


**Fuente:** Imagen tomada de la referencia<sup>7</sup>.

Las recomendaciones según la guía para el seguimiento y tratamiento de los pacientes con hipertrigliceridemia, se agrupan en tres según su riesgo; alto, moderado y bajo esto según sus valores. En los pacientes con TG menores a 200 mg/dL, se les insta a modificar su estilo de vida, por uno saludable, y se consideran de bajo riesgo. Los de moderado riesgo son aquellos pacientes cuyos valores están entre 200-400 mg/dL, en ellos se debe fortalecer el

estilo de vida saludable y además iniciar tratamiento farmacológico con lovastatina 20 mg vía oral horas sueño en caso de presentar dislipidemia mixta. Los pacientes de alto riesgo son aquellos con los TG mayor a 400 mg/dL y se clasifican en dos; si están en un rango de 400-1000 mg/L se debe instar el estilo de vida saludable e iniciar Gemfibrozilo a una dosis de 600 mg vía oral dos veces al día, en ellos se deben monitorear las transaminasas cada año. Los pacientes con TG mayores a 1000 mg/dL deben ser referidos a un segundo o tercer nivel de atención<sup>7</sup>.

**Ilustración 10. Resumen de seguimiento y tratamiento farmacológico para hipertrigliceridemia**



**Fuente:** Imagen tomada de la referencia<sup>7</sup>.

#### 4.1.4 Epidemiología

El Ministerio de Salud en su publicación “ANÁLISIS DE SITUACIÓN DE SALUD COSTA RICA” en marzo 2014, publicó un reporte epidemiológico, basado en la encuesta de factores de riesgo cardiovascular del 2010 según la CCSS, misma que se realizó en personas mayores de 20 años, esta encuesta evidenció que un 42% de la población costarricense cursa con cifras elevadas de CT en su sangre, es decir por arriba de 200 mg/dL. En la población masculina la prevalencia reportada es de un 42,4%, mientras que en la femenina fue de un 41,6%, dicho de otra manera 4 de cada 10 costarricenses mayores de 20 años de edad tiene valores altos de colesterol<sup>17</sup>.

El Infarto de Miocardio es un tipo de Cardiopatía Isquémica, enfermedad que es causada por el deterioro y obstrucción de las arterias del corazón. Los infartos suelen producirse en personas con factores de riesgo, los cuales son; edad avanzada, altos índices de colesterol, tabaquismo, DM e HTA. Entre los síntomas más comunes se pueden mencionar el dolor y opresión torácica inesperada en reposo u ejercicio, este dolor puede irradiar a la mandíbula, cuello, espalda o brazo izquierdo, generando taquicardia, dificultad para respirar, náuseas, vómitos, entre otros<sup>18</sup>.

Como antes mencionado la dislipidemia es un importante factor de riesgo para enfermedades cardíacas, este reporte epidemiológico, proporciona una mortalidad de 2.594 muertes y una tasa de 5,6 muertes por cada diez mil habitantes por las enfermedades isquémicas del corazón en el año 2012. La enfermedad isquémica del corazón es la segunda causa de muerte prematura, representando el 26% de estas. Según este reporte cada año en la CCSS hay 5500 egresos por enfermedad isquémica del corazón, generando un alto e importante costo económico y social. La enfermedad isquémica del corazón más común es el infarto agudo del miocardio y este representa una mortalidad en el 2012 de 38,5%, con un total de 1.586 muertes para una tasa ajustada de 26,6 muertes por 100.000 habitantes. Según el Ministerio de Salud de Costa Rica los cantones con mayor mortalidad por infarto agudo al

miocardio durante los años 2010-2012 son San José, Desamparados y Tibás esto en orden de mayor a menor mortalidad; con 460, 369, 114 muertes respectivamente<sup>17</sup>.

La “REVISTA MEDICINA LEGAL DE COSTA RICA” publicó un estudio donde reporta la epidemiología de las dislipidemias en la población penal de Costa Rica, dicho estudio se realizó en el año 2023. Desde el año 1993 mediante un convenio entre el Ministerio de Justicia y Paz (MJP) y la CCSS, está estipulado que la CCSS es quien dará atención médica a las personas privadas de libertad y minoría infractora<sup>19</sup>.

En la Unidad de Atención Integral (UAI) 20 de diciembre de 1979 se analizaron 579 privados de libertad del sexo masculino a partir del 2018, mediante la modalidad de consulta externa, esto para recolectar los datos de salud-enfermedad de esta población, principalmente las enfermedades crónicas no transmisibles; dislipidemia, sobrepeso y obesidad<sup>19</sup>.

Los resultados de dicho estudio expone que la dislipidemia, es la enfermedad crónica no trasmisible (ECNT) con mayor prevalencia encontrada en centros penitenciarios a nivel mundial, a nivel penitenciario de Costa Rica no hay datos de prevalencia, sin embargo si se cuenta con un reporte de que los niveles de LDL se encuentran elevados en el 9% de la población, casi un 40% con niveles elevados de TG y aproximadamente el 60% con niveles de HDL subóptimos; y la prevalencia en la población de UAI 20 de diciembre es de un 43.1%<sup>19</sup>.

El Ministerio de Salud de Costa Rica publicó el 29 de setiembre del año 2023, su último reporte epidemiológico sobre los fallecimientos por infarto agudo de miocardio, basado en datos preliminares de la Dirección de Vigilancia de la Salud, estos aumentaron un 11% durante el año 2022, contabilizando un total de 2.144 casos ese año y 1.928 en el 2021. Del total de estos fallecimientos durante el 2022, 869 corresponden a mujeres, es decir un 40% y 1.275 a hombres, representando un 60%. La edad más frecuente en estos fallecimientos es de 75 años<sup>18</sup>.

#### 4.1.5 Informes de la CCSS

La CCSS mediante una auditoría evaluó el cumplimiento del Plan Anual Operativo del Área de Servicios de Salud 2019, el objetivo de dicho plan es; la atención de pacientes con ECNT en el Área de Salud de Golfito, Buenos Aires, Área de Salud de Liberia; Área de Salud Bagaces, y Área de Salud Cañas- Centro de Atención integral en Salud de Cañas<sup>20</sup>.

Como resultado de la auditoría, se determinó que no se está desarrollando el programa en las Área de Golfito, Buenos Aires, Área de Salud de Liberia, y Área de Salud Bagaces. En cuanto al área de salud Cañas, esta unidad sí está desarrollando el programa. Como conclusión, es evidente que, a nivel institucional, existen debilidades con respecto a la cobertura que se brinda a las ECNT. La auditoría incentiva y refuerza en estos establecimientos de salud la importancia de cumplir con el programa, para así lograr la prevención y control de los factores de riesgo.

##### 4.1.5.1 Actualización del uso de rosuvastatina en la CCSS

La CCSS por medio de la circular: DFE-AMTC-0134-2023, la cual fue emitida el día veinte de enero del año 2023, informa la decisión tomada por el Comité Central de Farmacoterapia sobre la inclusión del uso de rosuvastatina de 10 mg (como rosuvastatina cálcica) a la lista oficial de medicamentos (LOM). Esta prescripción está autorizada a los especialistas en Medicina Interna, Cardiología, Reumatología, Nefrología, Endocrinología, Geriátrica, Medicina Familiar y Comunitaria, Vascular Periférico, Neurología y médicos de Clínicas de VIH<sup>21</sup>.

Su uso en pacientes con hipercolesterolemia pura o dislipidemia mixta, se va a regir bajo los siguientes lineamientos:

**Tabla 5. Lineamientos para el uso de la rosuvastatina**

<b>Prevención primaria:</b>	
Terapia de baja a moderada intensidad	Pacientes con intolerancia o reacciones adversas documentadas a lovastatina (requiere reporte sospecha de reacción adversa o falla terapéutica enviada al Centro Nacional de Farmacovigilancia).
Terapia de alta intensidad	<p>Pacientes con DM y bajo RCV. con LDL colesterol &gt; 115 mg/dL.</p> <p>Pacientes con DM y RCV moderado y alto con LDL colesterol &gt; 100 mg/dL.</p> <p>Personas con LDL colesterol <math>\geq</math> 190 mg/dL, por definición son de alto RCV.</p> <p>Personas con alto riesgo (mayor o igual a 20%) para eventos cardiovasculares, según la tabla de predicción de riesgo AMR B de la OMS.</p>
<b>Prevención secundaria:</b>	
Pacientes con antecedente de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares.	
<b>Otros:</b>	
Pacientes VIH positivos que reciben tratamiento con antirretrovirales que contienen:	<p>Cobicistat.</p> <p>Lopinavir o ritonavir.</p>

	*En estos casos no se debe exceder la dosis de rosuvastatina de 10 mg/día.
--	--

**Fuente:** Elaboración propia en base de la referencia<sup>21</sup>.

## 4.2 Revisar los documentos de normalización sobre el abordaje actual de pacientes con dislipidemias en el contexto internacional

A continuación se expondrá el abordaje para las dislipidemias, en países como: Colombia, México, Perú y Chile; y se respalda dicha información con artículos de peso científico, además las recomendaciones que realizan las últimas guías internacionales, como lo es la Europea y la Americana.

### 4.2.1 Manejo clínico de las dislipidemias en Colombia

En la página web del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia se encuentra disponible la “Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años”, guía por la cual se rige el sistema general de seguridad social en salud en dicho país desde el 2014 para el manejo de las dislipidemias.

#### 4.2.1.1 Diagnóstico de dislipidemia

Para el tamizaje de dislipidemias en las personas mayores de 18 años, de nacionalidad colombiana, se realiza una medición en sangre venosa periférica de CT, HDL, TG y se calcula el LDL, mediante la fórmula de Friedewald, esto cuando el valor de los TG es menor que 400 mg/dL, si es mayor se realiza una medición directa de los TG<sup>22</sup>.

En adultos con perfil lipídico normal pero que tienen factores de riesgo como; HTA, DM, obesidad, enfermedades inflamatorias autoinmunes, aneurisma de la aorta torácica, engrosamiento de la íntima carotídea y/o enfermedad renal crónica con una tasa de filtración glomerular menor a 60 ml/min/1,73 metros cuadrados (m<sup>2</sup>) de superficie corporal, se deben de realizar un control anual. En los adultos con perfil lipídico sin alteración y sin factores de riesgo, se deben realizar el control cada dos años<sup>22</sup>.

Según el sistema de salud de Colombia, toda persona asintomática o que no tiene ningún factor de riesgo debe iniciar el tamizaje de dislipidemia a la edad de 45 años en los hombres y en la posmenopausia en las mujeres. Este tamizaje se inicia sin importar la edad en pacientes con los factores de riesgo antes mencionados<sup>22</sup>.

#### 4.2.1.2 Manejo no farmacológico de las dislipidemias

En pacientes con dislipidemia se les sugiere hacer ejercicio físico de resistencia cardiovascular de tres a cinco veces a la semana, con una intensidad de moderada a vigorosa. Además, la guía recomienda en estos pacientes una dieta saludable, basada en el consumo de frutas, verduras, leguminosas, cereales con grano entero y frutos secos. Deben de mantener el peso dentro de los parámetros normales del IMC según la OMS<sup>22</sup>.

#### 4.2.1.3 Metas de manejo

En la guía no se recomienda basarse en las metas de los niveles de LDL para definir la intensidad del manejo farmacológico, lo que se recomienda es definir el manejo de los pacientes con dislipidemia en base al riesgo absoluto de presentar eventos cardiovasculares o cerebrovasculares a 10 años, y por esto debe llevarse una evaluación clínica para determinar si el paciente cumple alguna de las siguientes condiciones, que indican manejo farmacológico<sup>22</sup>:

- Historia previa de eventos coronarios agudos (infarto agudo de miocardio y angina estable o inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, historia

previa de revascularización coronaria o de otro tipo, o enfermedad vascular aterosclerótica de los miembros inferiores).

- Hipercolesterolemia con LDL mayor a 190 mg/dL.
- DM.
- Riesgo mayor que el 10%, según la escala de Framingham ajustada para Colombia.

En caso de no presentar ninguna de las condiciones antes mencionadas, se debe evaluar la presencia de las siguientes condiciones; en caso de presentar alguna, queda a criterio médico si se inicia el tratamiento farmacológico o no<sup>22</sup>;

- LDL mayor que 160mg/dL.
- Historia familiar de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares ateroscleróticos tempranos en familiares de primer grado de consanguinidad (hombres menores de 55 años o mujeres menores de 65 años).

En la población adulta con dislipidemia en tratamiento farmacológico, se recomienda hacer un control del perfil lipídico a las ocho semanas de iniciada la farmacoterapia, esto para evaluar la adherencia al tratamiento<sup>22</sup>.

#### 4.2.1.4 Manejo farmacológico

Las estatinas de moderada intensidad reducen el LDL de un 30-50%, estos fármacos y su dosis según la Guía de Colombia son<sup>22</sup>:

- Atorvastatina 10,20,40 mg.
- Rosuvastatina 5,10,20 mg
- Pravastatina 40 mg.
- Simvastatina 20, 40 mg.
- Lovastatina 20, 40 mg.

De igual manera se mencionan las estatinas de alta intensidad, estas reducen el LDL más de un 50%, estos fármacos y su dosis son<sup>22</sup>:

- Atorvastatina 80 mg.
- Rosuvastatina 40 mg.

La guía recomienda el uso de terapia con estatinas de alta intensidad en<sup>22</sup>:

- Personas con historia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.
- Personas con nivel de LDL > 190 mg/dL.
- Personas con DM tipo 2 mayores de 40 años y que tengan un factor de RCV asociado y LDL > 70 mg/dL.
- Personas con estimación de RCV > 10% a 10 años, según la escala de Framingham recalibrada para Colombia.

Recomienda el uso de terapia con estatinas de moderada intensidad en personas con DM tipo 2 mayores de 40 años y que tengan un factor de RCV asociado y LDL > 70 mg/dL, sin criterios de terapia intensiva. También se sugiere considerar esta terapia en las personas que no quedaron incluidas dentro de ninguno de los grupos anteriores y que tengan al menos una de las siguientes características<sup>22</sup>:

- Nivel de LDL > 160 mg/dL.
- Historia familiar de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares ateroscleróticos tempranos en familiares de primer grado de consanguinidad (hombres menores de 55 años o mujeres menores de 65 años).

En los pacientes con una hipertrigliceridemia mayor o igual que 500 mg/dL se recomienda iniciar tratamiento farmacológico con fibratos y buscar una causa desencadenante. Sin embargo, no se recomienda el uso de fibratos como primera línea de tratamiento para personas con dislipidemia mixta, cuando los niveles de TG sean menores que 500 mg/dL. Se sugiere el uso de fibratos en aquellas personas que presenten dislipidemia mixta donde predomine la hipertrigliceridemia (menor que 500 mg/dL) y que presenten intolerancia o contraindicación para el uso de estatinas. Se propone no usar la terapia

combinada de fibratos con estatinas como primera línea de tratamiento para dislipidemia mixta con predominio de la hipertrigliceridemia<sup>22</sup>.

En las dislipidemias en algunas ocasiones se utiliza el ácido nicotínico, como la niacina, sin embargo esta no está indicada como primera línea de tratamiento para la dislipidemia. En los pacientes con dislipidemia e historia de intolerancia o contraindicación para recibir estatinas, se puede considerar el uso del mismo en una dosis de 0,5-3 g/día como terapia alternativa<sup>22</sup>.

En la población adulta con dislipidemia mixta no se recomienda el uso de omega 3 como primera línea de tratamiento para esta patología. Este se puede administrar como suplemento en pacientes con eventos previos que tengan intolerancia o contraindicación para recibir estatinas, fibratos y ácido nicotínico. Sí se recomienda en pacientes con hipertrigliceridemia persistente, mayor que 500 mg/dL, pese al manejo con fibratos. No se debe combinar el omega 3 y las estatinas<sup>22</sup>.

El uso de secuestradores de ácidos biliares como las resinas están contraindicados como tratamiento de primera línea para la hipercolesterolemia. La guía recomienda el uso de estas como monoterapia alternativa en los casos de intolerancia a otras terapias<sup>22</sup>.

Existen estatinas asociadas a inhibidores de la absorción de colesterol, por ejemplo, el ezetimibe, este no se utiliza como primera línea de tratamiento para la dislipidemia. Sin embargo, se puede considerar su uso en pacientes con intolerancia o efectos adversos a otras terapias, como monoterapia ya que está contraindicado combinarlo con estatinas<sup>22</sup>.

#### 4.2.1.5 Estudios en Colombia

La revista colombiana de endocrinología Diabetes y metabolismo en su edición publicada en marzo 2020 y denominada “Recomendaciones del panel de expertos sobre la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en la población adulta”,

mediante diferentes estudios demuestra que la utilización de anticuerpos monoclonales contra PCSK9 ha demostrado ser la estrategia más efectiva para reducir los niveles de LDL<sup>23</sup>.

Específicamente evolocumab ha sido estudiado con un programa que incluye al menos 20 experimentos clínicos con 30 000 pacientes, en los cuales ha demostrado tener efectividad en la reducción significativa del LDL (hasta de un 60%), reducción de placa, y de eventos cardiovasculares. De estos estudios, se concluye que el evolocumab está aprobado junto con cambios en la dieta y de la terapia con estatina máxima tolerada en las siguientes situaciones<sup>23</sup>:

- Hipercolesterolemia familiar.
- Pacientes con eventos cardiovasculares.
- Para reducir el riesgo de infarto del miocardio, ACV y revascularización coronaria.
- En niños de 12 años en adelante con hipercolesterolemia familiar.

Con el fin de evidenciar la efectividad del manejo de las dislipidemias en centros de alta complejidad en Colombia, se encontró un artículo sobre epidemiología publicado por la Sociedad Española de Arteriosclerosis en el año 2020. Los datos reportan que aproximadamente el 10% de la población entre 18 y 69 años presenta niveles alterados de CT. Estos resultados demuestran la alta prevalencia de las dislipidemias, principalmente la dislipidemia mixta y la hipercolesterolemia. Además, se concluye el alto porcentaje de pacientes tratados con diferentes fármacos para la dislipidemia y que no logran sus objetivos terapéuticos, la causa probable de esto, es que se utiliza una terapia de intensidad moderada<sup>24</sup>.

#### 4.2.2 Manejo clínico de las dislipidemias en México

En el país mexicano existe la “Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica”, la misma fue publicada por la Sociedad Mexicana de Cardiología en el año 2022<sup>25</sup>.

La guía publica los resultados obtenidos en la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas, la cual evidencio que en la población urbana entre 20 a 69 años existe una prevalencia del 24.4% de hipertrigliceridemia, a la vez demostró la existencia de enfermedad mixta, la cual tiene una alta prevalencia de un 12.8% en personas con un promedio de edad de 42.7 años, de los cuales un 56% corresponden al sexo masculino<sup>25</sup>.

Esta guía también destaca la importancia de analizar el RCV de cada paciente, con el fin de conocer la probabilidad de desarrollar un evento cardiovascular en determinado tiempo, tomando en cuenta los factores de riesgo. En ella, se recomienda el uso de la escala Globorisk como herramienta para el cálculo del RCV; esta escala utiliza el IMC en lugar del CT, permitiendo la detección temprana de los pacientes con alto riesgo cardiovascular. Adicional a esto se recomienda la realización de ultrasonido carotídeo para evaluar la carga de placa aterosclerótica, esto debido a un estudio por el cual se comprobó que los pacientes con mayor calcio en arteria coronaria presentan mayor riesgo de dislipidemia, HTA, DM, entre otros<sup>25</sup>.

Dicha escala clasifica la estratificación de riesgo en cuatro apartados: leve, moderado, alto y muy alto RVC; sumándole a este último un subgrupo denominado riesgo extremo. Dentro del riesgo bajo; se menciona a pacientes sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica y con una probabilidad de presentar un evento vascular según la escala de Globorisk menor al 10% en 10 años. Los afectados que se incluyen dentro del riesgo moderado, son aquellos que no presentan enfermedad cardiovascular de origen aterosclerótica, pero que su estratificación de riesgo según Globorisk va de un 10%-19% en los próximos 10 años<sup>25</sup>.

Las personas portadoras con las siguientes características clínicas como lo es la hipercolesterolemia familiar; pacientes con diagnóstico de DM tipo 1 con más de 20 años de evolución o con DM tipo 2 con más de 10 años de evolución, que no tengan la presencia de daño a órgano blanco y que porten otro factor de riesgo; pacientes diagnosticados con artritis reumatoide o alguna otra patología autoinmune; individuos que presenten alteración de su función renal (enfermedad renal crónica estadio IIIA); o que según la escala de Globorisk

presenten la probabilidad de un evento cardiovascular del 20 al 29% a los 10 años, son pertenecientes al grupo de muy alto riesgo<sup>25</sup>.

Los pacientes que pertenecen al grupo de estratificación de muy alto riesgo son los que presentan como características clínicas la hipercolesterolemia familiar con factores de riesgo asociados, una afectación renal estadio IV, DM de larga data y con mal control metabólico que ya haya ocasionado daño a órgano blanco, enfermedad cardiovascular aterosclerótica ya diagnosticada como crónica estable, y con una probabilidad de RCV mayor a 30-39% a 10 años según escala Globorisk. Los pacientes con un riesgo extremadamente alto son aquellos que presentan un riesgo alto de mortalidad cardiovascular, los cuales comprenden: síndrome coronario agudo en menos de un año, presencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica difusa, enfermedad coronaria de múltiples vasos, enfermedad vascular en dos o más territorios vasculares, enfermedad arterial periférica, DM asociada a enfermedad coronaria establecida o pacientes con un riesgo mayor a 40% de probabilidad de presentar un evento cardiovascular en 10 años según Globorisk<sup>25</sup>.

#### 4.2.2.1 Pruebas de laboratorio

En México se recomienda realizar un perfil lipídico completo a toda persona a partir de los 20 años de edad. En pacientes que presenten una hipertrigliceridemia, es decir TG mayores a 300 mg/dL, el valor de LDL no es preciso, por lo que en este país lo calculan con la fórmula de corrección de Martin-Hopkins debido a que tiene mayor precisión a la hora de calcular el LDL<sup>25</sup>.

#### 4.2.2.2 Tratamiento no farmacológico

El énfasis de la revisión bibliográfica es el tratamiento farmacoterapéutico, sin embargo se ha evidenciado que el mismo puede tener mejores resultados si se brinda la terapia farmacológica y se insta a estilos de vida saludables. Se recomiendan algunos tipos

de alimentación, como la dieta DASH (Patrón Dietario para detener la hipertensión) que por sus siglas en inglés significa; Dietary Pattern to Stop Hypertension, la dieta mediterránea u otras que han demostrado mejorar el perfil de lípidos. Estas dietas se basan en un alto consumo de frutas, verduras, granos enteros, nueces, leguminosas, cereales altos en fibra, productos lácteos bajos en grasa, pescado, carne magra y pollo sin piel<sup>25</sup>.

Aparte de las dietas mencionadas se sugieren otros cambios para reducir el valor de las lipoproteínas, por ejemplo<sup>25</sup>:

- Disminución de la ingesta de grasas trans y grasas saturadas.
- Incrementar la fibra dietética.
- Incluir a la alimentación alimentos funcionales fortificados con fitoesteroles.
- Mantener un IMC en rangos normales.
- Eliminar la ingesta de alcohol y/o tabaco.
- Realizar actividad física regularmente.
- Reducción de la ingesta de carbohidratos.

#### 4.2.2.3 Tratamiento farmacológico

El manejo farmacológico de las dislipidemias en este país, se basa en el uso de estatinas. Las estatinas de alta intensidad logran una disminución de más del 50% del LDL, con una dosis diaria, estas estatinas son; Atorvastatina 40-80 miligramos y la Rosuvastatina de 20-40 mg. Las estatinas de mediana intensidad disminuyen de un 30-50% el LDL, con una dosis diaria, los medicamentos que pertenecen a este grupo son; Atorvastatina 10-20 mg, Rosuvastatina de 5-10 mg, Simvastatina 20-40 mg, Lovastatina 40 mg, entre otras. Las de baja intensidad logran una reducción del LDL menor al 30%, estas son Simvastatina 10 mg, Lovastatina 20 mg, entre otros<sup>25</sup>.

Para la elección de la estatina para cada paciente, la guía se basa en el GLOBORISK, es decir en pacientes con riesgo extremadamente alto de primera elección para el tratamiento

de la dislipidemia se utiliza una estatina de alta intensidad, en caso de no alcanzar metas o presentar intolerancia a las estatinas se puede agregar un fármaco o dar triple terapia con; Ezetimibe y/o IIPCSK9, este grupo de fármacos incluyen evolocumab y alirocumab; cuyo mecanismo de acción es aumentar los rLDL a nivel hepático, promoviendo mayor secuestro de esta lipoproteína y así favoreciendo su metabolismo y su eliminación. En pacientes con muy alto riesgo que presentan una estratificación del RCV del 30-39% en 10 años se inicia con una estatina de alta intensidad y en caso de no alcanzar metas o presentar intolerancia a las estatinas se puede agregar Ezetimibe y/o IPCSK9. En los pacientes con muy alto riesgo que presentan una estratificación del RCV del 20-29% en 10 años también se utilizan las estatinas de alta intensidad, e igualmente en caso de intolerancia o no alcanzar metas se puede dar terapia combinada con Ezetimibe. Pacientes con riesgo moderado se debe de iniciar su terapia farmacológica con estatinas de mediana intensidad. Por último, los pacientes con riesgo bajo se recomienda un reajuste sobre su estilo de vida y control de sus factores de riesgo<sup>25</sup>.

Además, la guía sugiere el uso de secuestradores de ácidos biliares en combinación con estatinas, esto en los pacientes con hipercolesterolemia primaria grave que no han logrado metas con terapia máxima de estatinas, ezetimiba e IPCSK9. Su uso es permitido siempre y cuando no haya hipertrigliceridemia importante (menor a 300 mg/dL). Estos fármacos son una opción terapéutica en las mujeres embarazadas hipercolesterolemia familiar en quienes esta contraindicadas las estatinas<sup>25</sup>.

Los fibratos como el bezafibrato y fenofibrato, son utilizados como terapia complementaria con estatinas en México, en aquellos pacientes que han alcanzado la meta de LDL de acuerdo con la escala GLOBORISK y que mantienen niveles de TG por arriba de 200 mg/dL<sup>25</sup>.

Características clínicas como xantomas, xantelasma, arco corneal a edad temprana, y sumado a esto cifras de laboratorio elevadas, como niveles de LDL mayores a 190 mg/dL o de TG mayores a 880 mg/dL, confirman la presencia de dislipidemia primaria, una vez

confirmada la patología debe de ser remitida a un centro de salud de tercer nivel para ser manejada<sup>25</sup>.

#### 4.2.2.4 Metas de tratamiento

Conocer las metas de tratamiento es de suma importancia, ya que con estas es posible valorar si el tratamiento farmacológico es efectivo, o requiere aumento de dosis y/o adición de otros fármacos. En México con respecto a los objetivos terapéuticos para pacientes diagnosticados con dislipidemias se rigen bajo las recomendaciones de la escala de GLOBORISK, es decir en pacientes con un RCV extremadamente alto deben de lograr un LDL <55 mg/dL. En los pacientes que pertenecen al grupo de muy alto riesgo que presentan una estratificación del RCV del 30-39% en 10 años debe de existir una disminución del 50% de los valores de LDL, y como meta establecida el objetivo terapéutico es de un LDL <70mg/dL e incluso se puede ser más estricto con una meta de LDL el cual sea inferior a 55 mg/dL<sup>25</sup>.

En los pacientes con muy alto riesgo que presentan una estratificación del RCV del 20-29% en 10 años la meta del LDL es una disminución del 50% en comparación con el inicio y una meta establecida de <100 mg/dL, si se es estricto la meta seria < 70 mg/dL. En pacientes con riesgo moderado la meta es < 100 mg/dL, en ellos se debe de realizar el control bioquímico semestralmente. En pacientes de riesgo bajo se sugiere una meta de < 115 mg/dL, sumándole a estos la realización de un control de perfil lipídico anual, con un adecuado reajuste sobre su estilo de vida y sus factores de riesgo<sup>25</sup>.

#### 4.2.2.5 Estudio realizado en México

Con el fin de respaldar los chequeos rutinarios, la revista “Medigraphic” de la Ciudad de México, realizó una revisión de 6755 expedientes clínicos físicos de los pacientes que se

realizan el chequeo anual en la Clínica de Diagnóstico del Hospital Ángeles Pedregal, en el periodo comprendido de enero de 2021 a diciembre de 2022<sup>26</sup>.

Dentro de los resultados que se obtuvieron se pudo evidenciar que hubo una aparición de nuevos diagnósticos, entre los cuales alrededor de un 60% de incidencia en personas con dislipidemias. Por ende se concluye que estos screening anuales son de suma importancia, ya que detectan factores de riesgos los cuales se pueden abordar de una manera temprana y así contrarrestar complicaciones futuras<sup>26</sup>.

#### 4.2.3 Manejo clínico de las dislipidemias en Perú

En la página del Ministerio de Salud de la República del Perú se encuentra disponible la “Guía de práctica clínica para el diagnóstico, manejo y control de dislipidemias, complicaciones renales y oculares en personas con DM tipo 2”, dicha guía fue publicada en el año 2017 por la biblioteca del Ministerio de Salud para el manejo de las dislipidemias<sup>27</sup>.

En este país dislipidemia se define como las alteraciones de los lípidos caracterizadas por CT, LDL, TG altos y el HDL bajo. Es decir el LDL >130mg/dL, CT >200mg/dL, TG >150mg/dL o HDL bajo en varones <40 mg/dL o <50mg/dL en mujeres. Los niveles óptimos de lípidos en personas con DM es LDL <100 mg/dL, HDL en hombres > 40mg/dL o si es mujer > 50mg/ dL y los TG < 150mg/dL<sup>27</sup>.

##### 4.2.3.1 Diagnóstico

Según la guía el diagnóstico de dislipidemia en las personas con DM tipo 2 es realizado por el médico en el primer nivel de atención, a partir de un perfil lipídico completo tomado en ayunas. Los valores que realizan el diagnostico son los siguientes<sup>27</sup>:

- LDL >130 mg/dL.
- CT >200 mg/dL.

- TG >150 mg/dL.
- HDL en hombres <40 mg/dL y en mujeres <50 mg/dL.

Una vez realizado el diagnóstico, los pacientes con dislipidemia, deberán ser referidos a establecimientos de salud del segundo o tercer nivel con capacidad resolutoria para su manejo<sup>27</sup>.

#### 4.2.3.2 Manejo no farmacológico

El tratamiento farmacológico es el objetivo de investigación, sin embargo no se puede obviar las medidas de prevención, por lo que la guía recomienda hacer énfasis en la importancia de llevar estilos de vida saludables en los pacientes con dislipidemia. Incentivar a mantener una dieta rica en vegetales, frutas, eliminando el consumo de grasas, embutidos, y azúcares. Además, mantener una vida activa, realizando actividad física al menos 150 minutos de actividad aeróbica de intensidad moderada o 75 minutos de actividad aeróbica de intensidad vigorosa o una mezcla de actividad aeróbica moderada y vigorosa, sumándole a esto ejercicios de fortalecimiento muscular en al menos 2 días a la semana. En caso de sobrepeso u obesidad, se debe guiar al paciente para lograr la reducción del mismo por medio de dietas y ejercicio. Por último, también se recomienda evitar el consumo de bebidas alcohólicas y el consumo de tabaco<sup>27</sup>.

#### 4.2.3.3 Manejo farmacológico

La guía sugiere la realización del perfil lipídico completo en ayunas previo a iniciar la terapia con estatinas. Los valores de transaminasas hepáticas como la alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa se deben medir en tres ocasiones específicas; antes de comenzar la terapia con estatinas, a los 3 meses y a los 12 meses del inicio del tratamiento. No se recomienda medir los niveles de CK de forma rutinaria en personas asintomáticas que están siendo tratados con una estatina<sup>27</sup>.

La guía basa su tratamiento farmacológico de las dislipidemias en estatinas, las de alta intensidad reducen el LDL >40% en las siguientes dosis; Atorvastatina 20-80mg/día, y Simvastatina 80 mg/día. Las estatinas de moderada intensidad reducen el LDL de 31%-40% en las siguientes dosis; Atorvastatina 10mg/día, y Simvastatina 20-40 mg/día. Por último, las de baja intensidad reducen el LDL de un 20%-30% y la única utilizada en este país es la simvastatina de 10 mg/día<sup>27</sup>.

Se inicia el tratamiento con estatinas de alta intensidad, por ejemplo, con Atorvastatina 20 mg, en pacientes con DM tipo 2 que tienen 10% o más de riesgo a 10 años para desarrollar un evento de este tipo según la escala de Framingham, o que presenten un LDL > 190mg/dL esto para la prevención primaria de evento cardiovascular<sup>27</sup>.

En pacientes con DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida (antecedente de infarto agudo de miocardio, ACV isquémico, portador de stent coronario o bypass coronario), se debe iniciar tratamiento con estatinas y además referir al especialista para continuar su manejo<sup>27</sup>.

Las estatinas no están contraindicadas en pacientes con elevaciones de transaminasas hepáticas menores de 3 veces el límite superior de lo normal, y tampoco se debe de suspender su uso si existe un aumento en el nivel de glucosa en la sangre o de la hemoglobina glucosilada (HbA1c). Sin embargo, si existe una contraindicación de las estatinas y es el embarazo, debido a su potencial riesgo teratogénico, por lo que en este país a toda mujer que planea un embarazo y que esté tomando estatinas, debe de suspenderlas tres meses antes de concebir y continuar así hasta que suspenda la lactancia materna<sup>27</sup>.

En Perú no se utilizan los fibratos, el ácido nicotínico (niacina), los secuestradores de ácidos biliares o suplementos de ácidos grasos omega-3, ni como monoterapia, ni como terapia combinada con estatinas, para el tratamiento de la dislipidemia, debido a que no hay evidencia de que estos fármacos contribuyan a la prevención de las enfermedades cardiovasculares en las personas con DM tipo 2<sup>27</sup>.

#### 4.2.4 Manejo clínico de las dislipidemias en Chile

En la página del Ministerio de Salud del Gobierno de Chile, se encuentra disponible un documento específico para el manejo de las dislipidemias, denominado “Orientación Técnica Dislipidemias”, dicho documento fue publicado en el año 2018 y creado por el Doctor José Vicente Jara E. En Chile según la Encuesta Nacional de Salud del año 2017, existe una alta prevalencia de hipercolesterolemia en la población adulta.

##### 4.2.4.1 Determinación del RCV

Según la guía por la cual se rige el país chileno, en todo paciente dislipidémico se debe de determinar el RCV de forma individualizada. Según las recomendaciones del Enfoque de Riesgo para la Prevención de eventos cardiovasculares, se consideran pacientes con riesgo alto si cumplen uno o más de las siguientes características<sup>28</sup>:

- Antecedente de evento cardiovascular aterosclerótico documentado.
- DM.
- Enfermedad renal crónica en etapa 3b-5 y/o albuminuria moderada/severa.
- Hipertensión refractaria.
- Valor de LDL >190 mg/dL.

Pacientes que no cumplan criterios de alto riesgo deben ser evaluados según las Tablas de Framingham, adaptadas a la población chilena, para estimar el riesgo coronario a 10 años<sup>28</sup>.

##### 4.2.4.2 Tamizaje y diagnóstico

El tamizaje y diagnóstico oportuno es de suma importancia para iniciar tratamiento para las dislipidemias. En Chile el tamizaje es realizado según la edad, subdividiendo este en dos subgrupos, los adultos menores de 20 años y los mayores de 20 años. En personas

mayores de 20 años, el tamizaje universal inicia a esta edad, inicia con la medición de CT y HDL, en una muestra de sangre venosa que no requiere ayuno<sup>28</sup>.

Además, se debe de calcular su RCV y el LDL. Las personas con un colesterol no HDL  $\geq 160$  mg/dL, deben ser evaluadas con un perfil lipídico en ayunas, mientras que, en aquellos con un colesterol no HDL  $< 160$  mg/dL, sin otros factores de RCV, se recomienda que sean controlados nuevamente en un período de 5 años con un CT y HDL. En los pacientes con factores de RCV se sugiere que en ellos se realice una vez al año un perfil lipídico en ayunas para confirmar que los niveles de LDL y colesterol no HDL están en el rango terapéutico<sup>28</sup>.

En las personas menores de 20 años, la guía carece de evidencia suficiente para recomendar un tamizaje universal en esta población. No existe evidencia que demuestre que la detección de dislipidemias en la infancia reduce las enfermedades cardiovasculares en la vida adulta. Por esta razón en esta población el tamizaje es selectivo y se realiza en quienes tengan antecedentes de<sup>28</sup>:

- Familiares de primer grado con dislipidemia primaria (hermanos y padres).
- Familiares (hermanos, padres y abuelos) con enfermedad cardiovascular prematura; enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica en hombres  $<$  de 55 años o mujeres  $<$  de 60 años.

En las personas con algún antecedente antes mencionado, se sugiere iniciar el tamizaje entre los 2-8 años de edad, con el objetivo de detectar casos de dislipidemias de origen genético; si los niveles de lípidos están dentro de rangos normales, se debe repetir un perfil lipídico cada 3 años<sup>28</sup>.

Si el tamizaje resulta positivo se debe realizar un perfil lipídico en ayunas para confirmar el diagnóstico de dislipidemia. Se denomina hipercolesterolemia al aumento exclusivo de los niveles de LDL, según la meta definida por el RCV individual. Cuando los TG son  $>150$  mg/dL sin alteración en los niveles de LDL es una hipertrigliceridemia. La hiperlipidemia mixta consiste en un aumento concomitante de los niveles de LDL y TG. En

caso de presentar un HDL <40 mg/dL en hombres o <50 mg/dL en mujeres, esto en presencia de niveles óptimos de LDL y TG se dice que el paciente presente una dislipidemia con un HDL bajo aislado<sup>28</sup>.

En todos los pacientes ya diagnosticados con dislipidemias, se debe de realizar una serie de laboratorios específicos como; una glicemia en ayuno, transaminasas y creatinina plasmática, esto con el fin de descartar causas secundarias de dislipidemias. En caso de alguna sospecha clínica específica, se debe complementar con estudios más específicos, por ejemplo: examen general de orina, albúmina plasmática, bilirrubina total, fosfatasa alcalinas y TSH de ser necesario<sup>28</sup>.

En pacientes que presenten los TG  $\geq$  500 mg/dL, se recomienda realizar un ultrasonido de la vesícula y vía biliar, esto para descartar colelitiasis asintomática, además por su alto riesgo de presentar una pancreatitis aguda<sup>28</sup>.

#### 4.2.4.3 Tratamiento no farmacológico

A los pacientes diagnosticados con dislipidemia se les recomienda iniciar una dieta saludable, sumado al tratamiento farmacológico, para reducir el riesgo de presentar un evento cardiovascular, se deben de restringir ciertos alimentos, como las grasas saturadas, el colesterol, azúcares refinadas, carnes y sal; y se debe aumentar el consumo de frutas, verduras, granos enteros, pescado, lácteos descremados, entre otros alimentos. Algunas dietas recomendadas en la guía son la dieta mediterránea, la dieta tipo DASH, o la dieta vegana<sup>28</sup>.

Gran cantidad de estudios demuestran que el sedentarismo está asociado a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, por lo que en estos pacientes se debe de hacer énfasis en que deben de realizar actividad física, se recomienda el ejercicio de tipo aeróbico y agregar dos días a la semana de actividades de fortalecimiento muscular. La actividad física debe de

ser de 40 a 60 minutos de ejercicio aeróbico o de fuerza dinámica, al menos, cuatro días a la semana en una intensidad moderada a vigorosa<sup>28</sup>.

Este documento hace alusión a que el consumo de alcohol de forma moderada es aceptable, en cantidades de < 20 g/día en hombres y < 10 g/día en las mujeres. Sin embargo, si está totalmente contraindicado en los pacientes diagnosticados con hipertrigliceridemia. Con respecto al consumo de tabaco, se sabe que el mismo tiene un impacto directo sobre los lípidos y que si se elimina tiene un efecto beneficioso disminuyendo el riesgo de un evento cardiovascular<sup>28</sup>.

#### 4.2.4.4 Tratamiento farmacológico

Numerosos estudios clínicos han demostrado que las estatinas reducen la morbimortalidad cardiovascular, en Chile, a la fecha, las estatinas que se comercializan son: atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina, pitavastatina y lovastatina. Todas las estatinas reducen los niveles de LDL, pero su disminución depende de su intensidad. Las de baja potencia generan una reducción < 30% del LDL, las de moderada entre 30-50% y las de alta intensidad > 50%<sup>28</sup>.

Las estatinas de alta potencia son: rosuvastatina y atorvastatina y se consideran así en dosis de 20-40 mg y de 40-80 mg respectivamente, logrando una reducción del LDL del 52-63% y de 38-54% en el orden antes mencionado<sup>28</sup>.

Las estatinas de moderada intensidad son: rosuvastatina, atorvastatina, pitavastatina, simvastatina, y lovastatina. Las dosis en este mismo orden son: 5-10 mg, 10-20 mg, 2-4 mg, 20-40 mg, y 80 mg. La disminución del LDL que se logra con las de moderada intensidad es de un 30-50%<sup>28</sup>.

Las estatinas de baja intensidad son rosuvastatina, atorvastatina, pitavastatina, simvastatina, y lovastatina. Las dosis en este mismo orden son: 5 mg, 10 mg, 1 mg, 10 mg, y 10-20-40 mg. La disminución del LDL que se logra con las de baja intensidad es menor a un 30%<sup>28</sup>.

Los pacientes diagnosticados con dislipidemia y con RCV bajo a 10 años, es decir un riesgo <5%, su meta de LDL es <130 mg/dL, en este grupo se debe iniciar con cambios en el estilo de vida y realizar un control lipídico a los 6 meses, si logra la meta de LDL, el control sería anual, pero en caso de no lograr metas se inicia farmacoterapia con estatinas, el documento chileno no especifica con cual estatina iniciar<sup>28</sup>.

Los pacientes con RCV moderado a 10 años, es decir un riesgo de 5-10%, su meta de LDL es <100 mg/dL, en este grupo igualmente se inicia con cambios en el estilo de vida, pero el control se realiza en menor tiempo, a los 3 meses. Si logra la meta de LDL, el control continuaría semestral o anual según criterio médico, pero en caso de no lograr metas se inicia el uso de estatinas, posterior a esto se debe realizar un control a los 3 meses, si en este control se alcanzan las metas se continúan haciendo controles cada 3-6 meses, pero en caso de no alcanzar el objetivo se intensifica dosis de estatina o iniciar una terapia dual con ezetimibe<sup>28</sup>.

Los pacientes con RCV alto a 10 años, es decir un riesgo >10%, su meta de LDL es <70 mg/dL, en este grupo se inician cambios en el estilo de vida y a la vez el uso de estatinas, el control se debe de realizar a los 3 meses, si el control se alcanzan las metas se continúan haciendo controles cada 3-6 meses, pero en caso de no alcanzar el objetivo se intensifica dosis de estatina o iniciar una terapia dual con ezetimibe. En caso de intolerancia a dichos fármacos la guía menciona estrategias puntuales de manejo en estos casos<sup>28</sup>:

- Cambiar el tipo de estatina.
- Disminuir la dosis de estatina.
- Uso de estatina en días alternativos o dos veces por semana.
- Asociar con otros fármacos hipolipemiantes.

En pacientes con deterioro avanzado de la función renal la guía sugiere que la estatina de elección sea la atorvastatina, debido a que esta no requiere ajuste de dosis según la función renal; y en pacientes con daño hepático crónico y un RCV alto, se sugiere el uso de pravastatina<sup>28</sup>.

Embarazo, lactancia materna, hipersensibilidad, insuficiencia hepática o elevación persistente e inexplicable de las transaminasas (>3-5 veces su valor normal) o antecedente de rhabdomiólisis inducida por estatinas son algunas contraindicaciones mencionadas para no utilizar las estatinas<sup>28</sup>.

Con respecto al ezetimibe, este fármaco como monoterapia logra una reducción del LDL del 15-22%, sin embargo, el efecto que tiene sobre los TG y el HDL es mínimo. Se puede indicar de manera dual con estatinas, de ser así logra una disminución adicional de 15-20% en los valores de LDL. Los efectos adversos son raros, pero se mencionan escasos casos donde los pacientes presentan mialgias y elevación de las enzimas hepáticas. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa y se debe tener precaución en insuficiencia renal avanzada, aunque no es necesario ajustar la dosis según la tasa de filtración glomerular. Por falta de información, no es recomendable en embarazo y lactancia<sup>28</sup>.

En Chile el uso de las resinas como la colestiramina y el colestipol son poco usadas debido a la alta prevalencia de efectos adversos de tipo gastrointestinal, como constipación, dispepsia y flatulencia. En dosis altas, las resinas logran una reducción del LDL de un 18-25%, con muy poca acción sobre el HDL, e incluso en ciertos pacientes aumentan los TG. Están contraindicados en casos de obstrucción de la vía biliar, en pacientes con disbetalipoproteinemia familiar o hipertrigliceridemia moderada-severa, por el riesgo de aumentar los TG.

Los IPCSK9 logran reducir el LDL entre un 50-70% tras 12 semanas de tratamiento continuo con estatina. Sobre los TG y el HDL tienen un efecto moderado. Estos logran reducir un 15% el RCV, a pesar de su eficacia, los costos actuales de estos fármacos limitan su uso<sup>28</sup>.

#### 4.2.4.5 Tratamiento de la hipertrigliceridemia

En pacientes con dislipidemia el principal objetivo principal del tratamiento es el control de los valores del colesterol aterogénico, es decir del LDL, sin embargo, en pacientes con dislipidemia y sus valores de TG sean  $\geq 500$  mg/dL, el objetivo principal pasa a ser reducir los niveles de TG, con el fin disminuir el riesgo de pancreatitis aguda. Cuando se logre controlar los niveles de TG, nuevamente el objetivo principal del tratamiento es el LDL<sup>28</sup>.

En pacientes con hipertrigliceridemia de igual modo se debe reforzar la práctica de estilos de vida saludable, la realización de actividad física y evitar el consumo de alcohol y tabaco, pero sumado a esto en pacientes con TG  $>200$  mg/dL ya se consideran alto RCV y es por esto que se debe iniciar farmacoterapia<sup>28</sup>.

Cuando los valores de TG estén en un rango de 150-199 mg/dL, la meta principal sigue siendo controlar los valores de LDL. Estos pacientes se manejan con cambios en el estilo de vida, el uso de fármacos como las estatinas no está indicado<sup>28</sup>.

Si los TG están en un rango de 200-499 mg/dL la meta principal continúa siendo controlar los valores de LDL. Estos pacientes se manejan con cambios en el estilo de vida, en este grupo de pacientes el uso de fibratos se debe individualizar dependiendo si su RCV es alto<sup>28</sup>.

Si los valores de TG son muy altos  $>500$  mg/dL, la meta principal es controlar los TG, reduciéndolos a  $<500$  mg/dL. En estos pacientes se recomienda: dieta baja en grasa, suspender alcohol y carbohidratos refinados, y se brinda farmacoterapia con fibratos, el médico tratante debe valorar si se agrega como terapia combinada ácidos grasos omega 3<sup>28</sup>.

Las estatinas son los fármacos de primera elección en los pacientes con hipercolesterolemia y TG inferiores a 500 mg/dL. Se ha demostrado que estos fármacos disminuyen los TG hasta en un 30%, los más utilizados debido a su eficacia y potencia son: atorvastatina, rosuvastatina, pitavastatina y simvastatina<sup>28</sup>.

Existe otro grupo de fármacos utilizado para estos pacientes: los fibratos, los cuales están indicados únicamente cuando los valores de TG son  $\geq 500$  mg/dL, estos disminuyen la concentración de TG un 20-50%, reducen el LDL un 5-15% y aumentan el HDL 5-20%. En comparación con las estatinas, se ha comprobado que el impacto a nivel de reducción de eventos cerebrovasculares es menor que con el uso de fibratos. No obstante, estudios comprueban que a nivel de RCV el efecto es mayor con el uso de fibratos<sup>28</sup>.

Los fibratos disponibles en Chile son Gemfibrozilo, utilizado en una dosis de 900-1200 mg diarios, el Fenofibrato, en dos presentaciones: el micronizado de 200 mg y el de colina de 135 mg y el Ciprofibrato de 100 mg. El efecto reductor de TG es mínimamente superior para gemfibrozilo y el efecto sobre el LDL es superior para fenofibrato. Estos fármacos nunca deben ser utilizados en combinación con las estatinas, en casos donde los TG persisten  $>200$  mg/dL y el colesterol este elevado, se indica la terapia dual con estatina, el fármaco más seguro para esta terapia es el gemfibrozilo. Los efectos adversos de los fibratos son poco comunes, los más comunes son gastrointestinales, por lo general son bien tolerados. Están contraindicados en enfermedad renal crónica avanzada, insuficiencia hepática, embarazo y lactancia<sup>28</sup>.

Los ácidos grasos omega 3 cuando son administrados en dosis altas de 2-4 g/día, modifican los niveles TG. Estos medicamentos, logran reducir los niveles de TG en un 30-40%. Son útiles para el manejo de la hipertrigliceridemia severa ( $\geq 500$  mg/día), como

tratamiento coadyuvante a la dieta y otros tratamientos hipolipemiantes. Los efectos adversos más comunes son síntomas gastrointestinales, flatulencia, aliento y sudor con olor a pescado<sup>28</sup>.

#### 4.2.4.6 Manejo en casos de HDL bajo

Estudios confirman que la pérdida de peso, el realizar ejercicio y el cese de fumado, tienen un impacto positivo aumentando el HDL. En la actualidad no existen fármacos aprobados para los pacientes con HDL bajo, los cambios en el estilo de vida son la alternativa más eficaz. Además, no existe evidencia de que elevar los niveles de HDL tenga un efecto positivo en la prevención cardiovascular<sup>28</sup>.

#### 4.2.4.7 Metas terapéuticas

El objetivo principal del tratamiento es mejorar los niveles séricos de LDL, cuyas metas terapéuticas son establecidas según la estratificación de RCV en cada paciente<sup>28</sup>:

- El LDL meta según el RCV alto, moderado y bajo es: <70 mg/dL, <100 mg/dL, <130 mg/dL respectivamente.
- El no HDL meta según el RCV alto, moderado y bajo es: <100 mg/dL, <130 mg/dL, <160 mg/dL respectivamente.
- Los niveles meta de HDL son  $\geq 50$  mg/dL en las mujeres y  $\geq 40$  mg/dL en los hombres.
- Los niveles meta de TG en ayunas es < 150 mg/dL.

Una vez iniciado el tratamiento se debe realizar un primer control a las 8-12 semanas con un perfil lipídico, en caso de no haber alcanzado las metas establecidas, se debe reajustar la dosis de tratamiento y realizar otro control a las 8-12 semanas, y continuar así hasta lograr la meta. Una vez alcanzado el objetivo terapéutico de LDL, los controles deben programarse cada 6-12 meses<sup>28</sup>.

Antes de iniciar el tratamiento con estatinas o fibratos, se deben medir los niveles de transaminasas, y posterior al inicio del tratamiento, llevar un control cada 8-12 semanas. Si los valores se encuentran 3 veces sobre el límite normal superior, se debe investigar la etiología de la alteración de las transaminasas y según el criterio medico continuar o no con el tratamiento<sup>28</sup>.

En el caso de la CPK, no se recomienda su medición, ni en los pacientes asintomáticos, ni antes ni durante el tratamiento. Sin embargo, si se debe medir en los pacientes que presentan síntomas musculares inexplicables y en aquellos con alto riesgo de miopatía, por ejemplo, los adultos mayores y/o pacientes con insuficiencia hepática<sup>28</sup>.

La guía recomienda dar seguimiento a los niveles de glucosa en sangre, en pacientes con sobrepeso u obesidad que estén en un régimen terapéutico con estatinas, debido al aumento de la frecuencia de DM asociado al tratamiento con estas<sup>28</sup>.

#### 4.2.4.8 Criterios de referencia

Pese al tratamiento farmacológico existen casos específicos donde es necesario referir al paciente para lograr un mejor control de su patología o para que la misma sea manejada por un especialista. Los criterios de referencia a una atención secundaria son<sup>28</sup>:

- Sospecha de dislipidemia primaria.
- Pacientes con RCV alto y LDL  $\geq 100$  mg/dL, a pesar de cambios en el estilo de vida y uso de estatinas en dosis intensivas o máximas toleradas.
- Intolerancia real a las estatinas en pacientes con RCV alto, aquellos que han tenido un evento cardiovascular.
- Pacientes con hipertrigliceridemia  $\geq 500-1000$  mg/dL, que tienen indicación de estatina y se requiere asociar un fibrato.

#### 4.2.4.9 Estudio realizado en Chile

Con el fin de evidenciar las comorbilidades asociadas a un inadecuado abordaje en pacientes dislipidémicos, la revista chilena de medicina, en el año 2023, realizó un estudio donde cuyo fin era conocer el riesgo de hipoacusia en personas diagnosticadas con síndrome o enfermedades metabólicas<sup>29</sup>.

Dicho análisis respalda la asociación entre la hipoacusia y las enfermedades metabólicas. La hipoacusia se puede explicar por un aumento en la viscosidad sanguínea, esta conlleva a una modificación de la microcirculación, afectando el oído interno. Sumado a es esto, las paredes laterales de las membranas de las células ciliadas, cuentan con un componente lipídico que ayudan a cumplir la función de amplificación coclear, sin embargo, el aumento de este componente como consecuente de alteraciones metabólicas, se traduce en una limitación de la funcionalidad coclear<sup>29</sup>.

#### 4.2.5 Manejo clínico de las dislipidemias según la Guía del Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS)

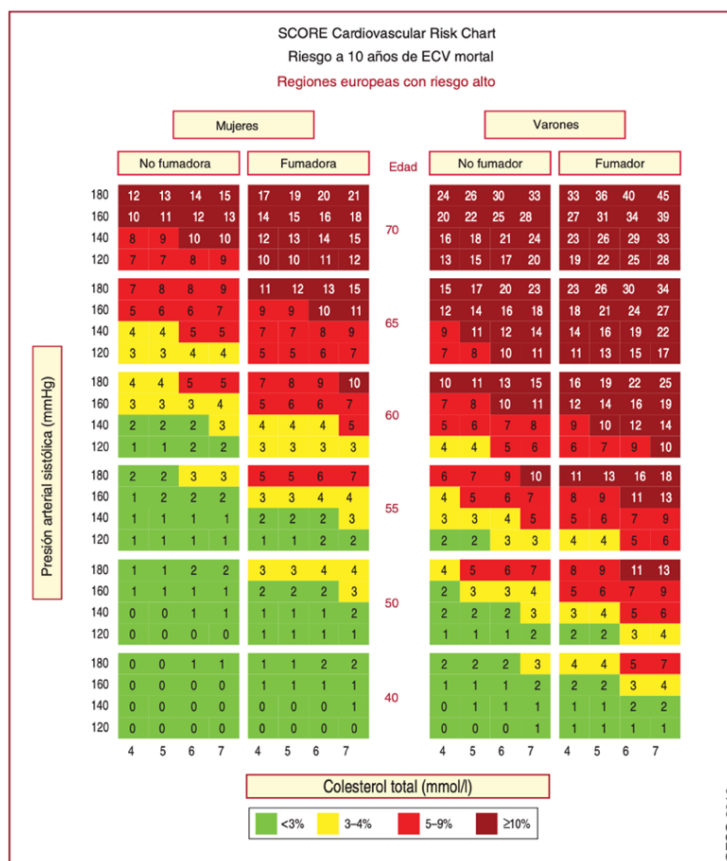
Dicha guía fue publicada en el 2016, su última actualización fue en el año 2019, donde se agregan recomendaciones con el fin de guiar diferentes acciones las cuales están destinadas a prevenir la enfermedad cardiovascular, mediante el control de las concentraciones plasmáticas de lípidos.

##### 4.2.5.1 Cálculo del RCV

Posterior a la detección de factores de riesgo o de un diagnóstico de dislipidemia, dicha guía recomienda calcular el RCV, por medio del sistema SCORE (Estimación Sistemática de Riesgo Coronario) en las personas con eventos cardiovasculares documentados, DM tipo 1 o tipo 2, con niveles muy altos de factores de riesgo individuales

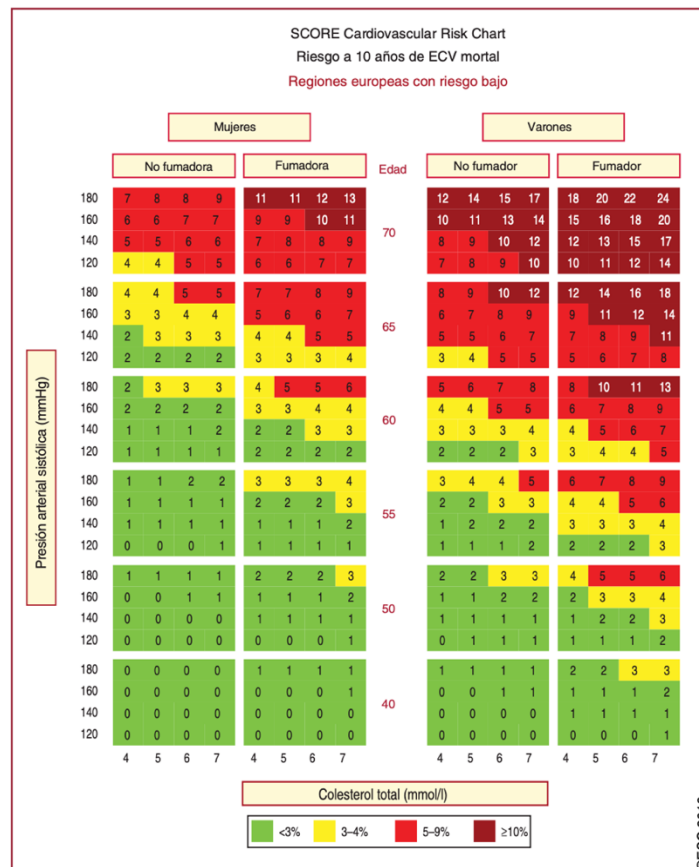
o enfermedad renal crónica se suelen clasificar en la tabla de clasificación de RCV total alto o muy alto. En las demás personas, se clasifican en la tabla de RCV bajo, ambas clasificaciones se representan en las siguientes imágenes<sup>30</sup>.

### Ilustración 11. Clasificación de riesgo cardiovascular alto; SCORE



Fuente: Imagen tomada de la referencia<sup>30</sup>.

## Ilustración 12. Clasificación de riesgo cardiovascular; SCORE



Fuente: Imagen tomada de la referencia<sup>30</sup>.

Lo más práctico sería, que exista un consenso y establecer un umbral para tomar decisiones sobre cuál es la medida terapéutica, por ejemplo, la elección de cuál fármaco brindar, sin embargo, esto no está establecido y es un problema que destacan los creadores de la guía.

### 4.2.5.2 Categoría según cálculo del RCV

Una vez calculado el RCV, la guía europea clasifica el resultado en categorías, las cuales se explican el siguiente cuadro.

**Tabla 6. Categorías según el riesgo cardiovascular**

<p>Riesgo muy alto:</p>	<p>Pacientes con alguno de los siguientes parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad cardiovascular aterosclerótica previa.</li> <li>• DM con daño en órgano blanco.</li> <li>• DM1 de inicio precoz o de larga data (&gt;20 años).</li> <li>• Enfermedad renal crónica grave con tasa de filtración glomerular (TFG) &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).</li> <li>• Hipercolesterolemia familiar con evento cardiovascular u otro factor de riesgo mayor.</li> <li>• Estimación SCORE mayor o igual a 10%.</li> </ul>
<p>Riesgo alto:</p>	<p>Pacientes con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colesterol &gt; 310 mg/dL</li> <li>• LDL &gt;190 mg/dL.</li> <li>• Presión arterial &gt;180/110 mmHg.</li> <li>• Hipercolesterolemia familiar sin otros factores de riesgo.</li> <li>• Pacientes con DM sin daño en órgano blanco o duración &gt;10 años.</li> <li>• Enfermedad renal crónica moderada (TFG 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).</li> <li>• Estimación SCORE &gt;5% y &lt; 10%.</li> </ul>

Riesgo moderado:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes jóvenes (DM1 &lt;35 años; DM2 &lt;50 años) con DM de duración &lt;10 años, sin otros factores de riesgo.</li> <li>• Estimación SCORE mayor o igual a 1% y &lt;5%.</li> </ul>
Riesgo Bajo:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimación SCORE &lt; 1%.</li> </ul>

**Fuente:** Elaboración propia en base en la referencia<sup>30</sup>.

#### 4.2.5.3 Estrategias de intervención basadas en el riesgo

**Tabla 7. Estrategias de intervención**

RCV SCORE	Concentración de LDL					
	<55 mg/dL	55 - <70 mg/dL	70 - <100 mg/dL	100 - <116 mg/dL	116 - <190 mg/dL	≥ 190 mg/dL
<1 Riesgo bajo	Recomendaciones en el estilo de vida	Recomendaciones en el estilo de vida	Recomendaciones en el estilo de vida	Recomendaciones en el estilo de vida	Intervención en el estilo de vida, considerar fármaco si no se controla	Intervención en el estilo de vida, y terapia farmacológica concomitante

≥1 - <5 Riesg o moder ado	Recomenda ciones en el estilo de vida	Recomenda ciones en el estilo de vida	Recomenda ciones en el estilo de vida	Intervenció n en el estilo de vida, considerar fármaco si no se controla	Intervenc ión en el estilo de vida, considera r fármaco si no se controla	Intervenc ión en el estilo de vida, y terapia farmacol ógica concomit ante
≥5 - <10 Riesg o alto	Recomenda ciones en el estilo de vida	Recomenda ciones en el estilo de vida	Intervenció n en el estilo de vida, considerar fármaco si no se controla	Intervenció n en el estilo de vida, y terapia farmacológi ca concomitant e	Intervenc ión en el estilo de vida, y terapia farmacol ógica concomit ante	Intervenc ión en el estilo de vida, y terapia farmacol ógica concomit ante
≥10 Riesg o muy alto debido a condic ión de riesgo	Recomenda ciones en el estilo de vida	Intervenció n en el estilo de vida, considerar fármaco si no se controla	Intervenció n en el estilo de vida, y terapia farmacológi ca concomitant e	Intervenció n en el estilo de vida, y terapia farmacológi ca concomitant e	Intervenc ión en el estilo de vida, y terapia farmacol ógica concomit ante	Intervenc ión en el estilo de vida, y terapia farmacol ógica concomit ante
	Intervenció n en el estilo de vida, considerar	Intervenció n en el estilo de vida, y terapia	Intervenció n en el estilo de vida, y terapia	Intervenció n en el estilo de vida, y terapia	Intervenc ión en el estilo de vida, y	Intervenc ión en el estilo de vida, y

	fármaco no controla	si se	farmacológi ca concomitant e	farmacológi ca concomitant e	farmacológi ca concomitant e	terapia farmacol ógica concomit ante	terapia farmacol ógica concomit ante
--	---------------------------	----------	---------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------	--	--

**Fuente:** Elaboración propia en base en la referencia<sup>30</sup>.

#### 4.2.5.4 Tratamiento no farmacológico

Al realizar cambios positivos y saludables en el estilo de vida, se reducirán las concentraciones de LDL, es por esto que la guía europea recomienda los siguientes cambios<sup>30</sup>:

- Suspender el consumo de tabaco.
- Disminuir el consumo de alcohol.
- Dieta saludable con bajo contenido en grasas saturadas y rica en productos integrales, verduras, fruta y pescado.
- Realizar actividad física de 3,5 a 7 horas a la semana, actividad física moderadamente intensa o 30-60 minutos la mayoría de los días.
- Mantener un IMC saludable.
- Valores de presión arterial <140/90 mmHg.

#### 4.2.5.5 Tratamiento farmacológico

Los fármacos utilizados para el tratamiento de las dislipidemias en esta guía son las estatinas, los inhibidores de la absorción del colesterol como el ezetimiba, los quelantes de ácidos biliares como el colesevelam y la colestiramina, también recomiendan los IPCSK9, los fibratos, los ácidos grasos omega 3, y el ácido nicotínico<sup>30</sup>.

La Guía ESC/EAS<sup>30</sup> para el manejo de la hipercolesterolemia, formuló una serie de recomendaciones, las cuales se mencionan a continuación;

- Se recomienda prescribir un régimen intensivo de estatinas hasta alcanzar la dosis máxima tolerada para lograr el objetivo de cada nivel de riesgo.
- Si no se alcanza el objetivo con la dosis máxima tolerada, se recomienda la combinación de estatina con ezetimiba.
- En pacientes con riesgo muy alto que no tienen hipercolesterolemia familiar, se puede considerar añadir un IPCSK9, esto cuando no se alcanza el objetivo de LDL y ya se ha realizado la combinación de una estatina a dosis máxima tolerada más ezetimiba.
- Para los pacientes con hipercolesterolemia familiar y riesgo muy alto que no alcanzan el objetivo de LDL con la combinación de estatina a la dosis máxima tolerada y ezetimiba, se recomienda añadir un IPCSK9.
- En caso de intolerancia a las estatinas, se debe considerar la ezetimiba, otra opción es añadir un IPCSK9 a la ezetimiba.
- Si no se alcanza el objetivo, se puede considerar la combinación de estatina con un quelante de ácidos biliares.

La Guía ESC/EAS<sup>30</sup> también creó recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hipertrigliceridemia, dichas recomendaciones son las siguientes:

- Se recomienda el tratamiento con estatinas como fármacos de primera elección en pacientes con riesgo alto e hipertrigliceridemia (TG > 200 mg/dL).
- Se puede considerar el tratamiento con fenofibrato o bezafibrato en combinación con estatinas para pacientes que cumplan el objetivo de LDL y tengan una concentración de TG > 200 mg/dL.
- Para los pacientes con riesgo alto que cumplan el objetivo de LDL y tengan una concentración de TG > 200 mg/dL, se puede considerar el tratamiento con fenofibrato o bezafibrato en combinación con estatinas.

#### 4.2.5.6 Objetivos de tratamiento

En pacientes con RCV alto las metas son; LDL se debe alcanzar una reducción  $\geq 50\%$  del valor basal y un LDL meta  $< 70$  mg/dL, el colesterol no HDL  $< 85$  mg/dL. En los pacientes de riesgo moderado el LDL meta es un valor  $< 100$  mg/dL y del colesterol no HDL  $< 100$  mg/dL, por último, en los casos de riesgo bajo, el LDL objetivo es  $< 116$  mg/dL y del colesterol no HDL  $< 130$  mg/dL. Con respecto al valor meta de los TG no existe un valor meta, lo deseable es que este  $< 150$  mg/dL. En los pacientes diabéticos y dislipidémicos la HbA<sub>1c</sub> debe de permanecer  $< 7\%$ <sup>30</sup>.

#### 4.2.5.7 Seguimiento

En los pacientes con tratamiento hipolipemiante la respuesta terapéutica se puede valorar a las 6-8 semanas tras el inicio del tratamiento, por medio de un perfil lipídico completo, y la respuesta a los cambios en el estilo de vida conlleva más tiempo. También se recomienda realizar pruebas sanguíneas que determinen los niveles basales de las enzimas hepáticas y CPK antes y después de iniciar el tratamiento. Debido a la alta frecuencia de DM durante el tratamiento con estatinas, también se recomienda realizar controles rutinarios de HbA<sub>1c</sub> en pacientes con este tratamiento, principalmente en aquellos que reciben dosis altas de estatinas<sup>30</sup>.

#### 4.2.5.8 Estudio realizado en España

Con el fin de conocer la acción de los hipolipemiantes a nivel cardiovascular, la revista española de cardiología publicó un artículo en el 2022, con el título; “Impacto de los tratamientos hipolipemiantes en los resultados cardiovasculares según la puntuación de calcio coronario”, donde explica que el calcio coronario es un marcador muy específico de la carga aterosclerótica, y que permite mejorar la predicción de eventos cardiovasculares en personas asintomáticas con mayor exactitud en comparación con lo obtenido con los factores

de riesgo tradicionales. Pacientes con un calcio coronario indetectable tienen un riesgo de eventos cardiovasculares muy bajo, lo cual indica que el beneficio del tratamiento hipolipemiante puede ser trivial para estos pacientes en específico. La revista evaluó la interacción de la carga aterosclerótica coronaria determinada mediante la puntuación de calcio coronario con el beneficio pronóstico de los tratamientos hipolipemiantes en el contexto de prevención primaria. Como resultado, se obtienen las siguientes conclusiones<sup>31</sup>;

- Una puntuación de calcio coronario  $>100$  identifica a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse con el tratamiento hipolipemiante, mientras que no se observa una relación de este tipo en los pacientes con calcio coronario en 100 o con calcio coronario indetectable.
- La puntuación de calcio coronario permite estratificar de manera efectiva la aparición de eventos cardiovasculares, y conserva la capacidad de estratificar el riesgo de los pacientes en tratamiento hipolipemiante.

Los resultados del estudio coinciden con otras literaturas y muestran un aumento gradual de los eventos cardiovasculares según aumentan los estratos de calcio coronario<sup>31</sup>.

En personas sin calcio coronario detectable el tratamiento hipolipemiante puede no aportar ningún beneficio, sin embargo existen excepciones, por ejemplo: personas fumadoras, personas con hipercolesterolemia familiar grave, antecedente de eventos cardiovasculares o con un RCV estimado a 10 años  $>20\%$ , en estos casos específicos pese a tener un calcio coronario indetectable lo mejor es individualizar en cada paciente y considerar el tratamiento con hipolipemiantes pese al valor de su calcio coronario. En personas jóvenes menores de 45 años, con un calcio coronario indetectable, es un pronóstico positivo y de bajo riesgo, se estima en esta población una mortalidad estimada a 10 años de un  $0,4\%$ <sup>31</sup>.

Las personas con una puntuación de calcio coronario de 1-100 no tienen beneficio al recibir hipolipemiantes, incluso si se le suman factores de riesgo. Sin embargo, la guía del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón sugieren iniciar tratamiento hipolipemiante en los adultos mayores de 55 años con un calcio coronario entre 1 y 99<sup>31</sup>.

Una puntuación de calcio coronario  $> 100$  identifica a los individuos con RCV, aunque presenten pocos factores de riesgo. Este valor representa un riesgo de eventos cardiovasculares a 10 años  $>7,5\%$ . Esta población se beneficia de recibir tratamiento hipolipemiante<sup>31</sup>.

Se concluye que el tratamiento hipolipemiante basado en el valor del calcio coronario, en comparación con el basado en el riesgo clínico, parece tener un perfil de coste-efectividad favorable. La guía de la ESC hace la recomendación de tener precaución a la hora de interpretar los valores de puntuación del calcio coronario en pacientes que previo a la medición han iniciado tratamiento hipolipemiante<sup>31</sup>.

#### 4.2.6 Guía sobre el tratamiento del colesterol en sangre para reducir el RCV aterosclerótico en adultos del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón 2013

Después de un proceso exhaustivo de revisión y análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados junto con metaanálisis, el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón dio a conocer una actualización de la ATP III, lo que vendría a ser la ATP IV, con el objetivo de valorar en ambas guías y aquellos aspectos diferentes, a la luz de los conocimientos actuales, evaluar en el tiempo los puntos de consenso o diferenciales detectados entre ambas recomendaciones.

##### 4.2.6.1 Recomendaciones para el tratamiento

Las siguientes son recomendaciones para el tratamiento con el fin de reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, según la ATP IV<sup>32</sup>:

- A. Fomentar hábitos de vida saludable.
- B. Iniciar o continuar tratamiento con estatinas con la intensidad adecuada.
  - 1. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica previa

- Edad  $\leq 75$  años y sin problemas de seguridad: estatina de alta intensidad
  - Edad  $>75$  años o con problemas de seguridad: estatina de moderada intensidad.
2. Prevención primaria - LDL  $\geq 190$  mg/dL
    - Descartar causas secundarias de hiperlipidemia.
    - Edad  $\geq 21$  años: estatina alta intensidad
    - Reducción de al menos 50% de LDL
    - Considerar otros fármacos (que no sean estatinas) para reducir aún más el LDL.
  3. Pacientes con DM tipo 2 entre 40 y 75 años, con LDL entre 70-189 mg/dL
    - Estatina de moderada intensidad
    - Considerar estatina de alta intensidad cuando exista riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica  $\geq 7.5\%$ .
  4. Pacientes sin DM tipo 2 entre 40 y 75 años, con LDL entre 70-189 mg/dL
    - Calcular riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica a 10 años, en aquellos que no reciban estatinas. Recalcular cada 4-6 años.
    - Consensuar con el paciente el inicio de tratamiento, valorando efectos adversos, interacciones farmacológicas y preferencias del paciente.
    - RCV  $\geq 7.5\%$ : estatina de moderada o alta intensidad.
    - RCV de 5 a  $<7.5\%$ : estatina de moderada intensidad.
  5. LDL  $<190$  mg/dL y edad entre  $<40$  y  $>75$  años, o riesgo enfermedad cardiovascular aterosclerótica  $<5\%$ .
    - Individualizar paciente según sus factores de riesgo.
  6. La terapia con estatinas no se recomienda para pacientes con Asociación del corazón de Nueva York (NYHA) II-IV o que requieren hemodiálisis de mantenimiento
- C. Dar seguimiento periódicamente del estilo de vida y de terapia farmacológica con evaluación del perfil lipídico.
1. Evaluar a las 4-12 semanas posteriores del inicio de tratamiento o ajuste del mismo.

- Perfil de lípidos en ayunas.
- Valorar pruebas hepáticas en paciente esté sintomático.
- Diagnosticar y tratar DM tipo 2 según las recomendaciones internacionales de esta.
- Meta terapéutica: reducción del  $\geq 50\%$  del LDL respecto al valor inicial para estatina de alta intensidad. Estatina de moderada intensidad  $< 50\%$ .
- Respuesta terapéutica inferior a lo esperado:
  - Valorar adherencia a estilo de vida saludable y tratamiento farmacológico.
  - Descartar causa de hiperlipemia secundaria si está indicado.
  - Aumentar terapia con estatina, o si está con dosis máximas de estatinas considerar otra terapia seleccionada.
- Dar seguimiento cada 3 a 12 meses una vez que se hayan alcanzado las metas terapéuticas.

#### D. Intolerancia a estatinas.

1. Corroborar dicha intolerancia a estatinas aumentando dosis de la misma.

#### 4.2.6.2 Inicio del tratamiento con estatinas

El grupo de expertos que realizaron la revisión de los estudios aleatorizados para la formulación de dicha guía, dedujeron que el uso de estatinas es la terapia farmacológica adecuada para pacientes que no tengan una clasificación NYHA II-IV o que no estén recibiendo terapia de hemodiálisis, para el alcance de las metas terapéuticas y, por ende, disminuir así mismo el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Estas terapias inician con estatinas de moderada o alta intensidad, las cuales brindan una disminución de aproximadamente de  $30\text{-} < 50\%$  de LDL o  $> 50\%$  de LDL respectivamente<sup>32</sup>.

En base a toda la evidencia recopilada, se logró identificar cuatro grupos principales de pacientes que se beneficiarían del inicio de éste fármaco hipolipemiante. Dentro del primer grupo encontramos a pacientes de prevención secundaria con clínica de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, por ejemplo: síndromes coronarios agudos, antecedente de infarto de miocardio, angina estable o inestable, revascularización coronaria u otra revascularización arterial, ACV, ataque isquémico transitorio o enfermedad arterial periférica que se evidencie que sea de origen aterosclerótico; el segundo grupo se conforma por individuos de prevención primaria que presenten LDL  $\geq 190$  mg/dL, en el tercer grupo lo integran personas de prevención primaria que padezcan de DM entre 40-75 años de edad con la presencia de LDL entre 70-189 mg/dL, y por último, individuos sin DM pero con riesgo enfermedad cardiovascular aterosclerótica  $\geq 7.5\%$  con edad 40-75 años y que presenten cifras de LDL entre 70-189 mg/dL<sup>32</sup>.

Dentro de la evidencia recopilada, el uso de estatinas se encuentra respaldado para prevención primaria en individuos con riesgo enfermedad cardiovascular aterosclerótica de  $5- \geq 7.5\%$  en 10 años y personas entre 40-75 años con rangos de LDL de 70-189 mg/dL. Los pacientes cuyo cálculo de RCV aterosclerótico sea  $< 5\%$ , o que presenten  $< 40$  y  $> 75$  años, tienen la posibilidad de verse beneficiados con el uso de estatinas; para esto deben de consensuar con el médico cuál sería la mejor decisión, tomando en cuenta efectos adversos, interacciones medicamentosas, entre otras; de igual forma se hace hincapié en el reforzamiento de los hábitos saludables. Factores adicionales que pueden influir en la toma de decisiones basadas en el resultado del RCV son los siguientes: LDL primario  $\geq 160$  mg/dL o que presente el diagnóstico de alguna hiperlipemia genética, antecedente familiares de primer grado de eventos enfermedad cardiovascular aterosclerótica, en hombres  $< 55$  años y en mujeres  $< 65$  años; proteína C reactiva  $\geq 2$  mg/ litros (L), induce de calcio en arterias coronarias  $\geq 300$  U Agatston o  $\geq 75$  percentil para la edad, sexo y etnia; índice tobillo-brazo  $< 0.9$  y por último el riesgo enfermedad cardiovascular aterosclerótica elevado de por vida<sup>32</sup>.

#### 4.2.6.3 Objetivos de LDL y no HDL en la prevención secundaria

Con el análisis de la información seleccionada, no se observaron datos objetivos para titular una meta específica de LDL en adultos con clínica de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Sin embargo, los estudios confirman la efectividad de las estatinas en dosis únicas para la reducción del colesterol, y así, mejorar el pronóstico de pacientes con clínica de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. No se evidencio ningún estudio con estatinas que hiciera mención sobre el colesterol no HDL<sup>32</sup>.

#### 4.2.6.4 Metas de LDL y colesterol no HDL en prevención primaria

Al igual que en la prevención secundaria, se concluyó que el uso de hipolipemiantes tipo estatinas, son efectivas para mejorar los resultados clínicos del LDL de pacientes sin clínica de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, a dosis fijas. Concluyente al colesterol no HDL, no se obtuvo ningún ensayo sobre los niveles del mismo<sup>32</sup>.

#### 4.2.6.5 Recomendaciones para el tratamiento con estatinas

Dentro de las sugerencias con más evidencia de respaldo que hacen el panel de expertos sobre las consideraciones para el tratamiento de estatinas son las siguientes<sup>32</sup>:

- Prevención secundaria: se debe de iniciar o dar continuidad al tratamiento con estatinas de alta intensidad con terapia de primera línea en hombres y mujeres  $\leq 75$  años o que tengan clínica de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, a menos que esté contraindicado. En dicho caso que esté contraindicado o presenten intolerancia a estatinas de alta intensidad, como medida de segunda línea se debe utilizar estatinas de moderada intensidad si se llegase a tolerar. En individuos con clínica de enfermedad cardiovascular aterosclerótica con edad  $>75$  años se debe de valorar riesgo-beneficio de iniciar farmacoterapia con estatinas de moderada o alta

intensidad; si el paciente ya está con tratamiento y es bien tolerado, se sugiere continuar con el mismo.

- Prevención primaria en pacientes  $\geq 21$  años con LDL  $\geq 190$  mg/dL: pacientes que presenten LDL  $\geq 190$  mg/dL o TG  $\geq 500$  mg/dL, se deben de estudiar por causas secundarias de hiperlipemia. En individuos  $\geq 21$  años con presencia de LDL  $\geq 190$  mg/dL debe de iniciar terapia con estatinas de alta intensidad, a menos que esté contraindicado o no sean toleradas, sin necesidad de evaluación del RCV, sino, utilizar las dosis máximas de estatinas toleradas.
- Prevención en personas con DM y con LDL entre 70-189 mg/dL: Adultos entre 40-75 años con presencia de LDL entre los rangos antes mencionados sin clínica de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o DM con un RCV a 10 años  $\geq 7.5\%$ , deben de iniciar terapia con estatinas de alta o moderada intensidad.

Con respecto a la clasificación de las estatinas de acuerdo a su grado de intensidad, y que únicamente fueron evaluadas en los estudios con el fin de crear dicha guía, se presentan en el siguiente cuadro:

**Tabla 8. Clasificación de estatinas según su intensidad**

<b>Baja intensidad</b>	<b>Moderada intensidad</b>	<b>Alta intensidad</b>
<i>Reduce LDL &lt;30%</i>	<i>Reduce LDL &gt;30-&lt;50%</i>	<i>Reduce LDL <math>\geq 50\%</math></i>
Pravastatina 10-20 mg	Pravastatina 40 (80) mg	Atorvastatina (40) 80 mg
Lovastatina 20 mg	Lovastatina 40 mg	Rosuvastatina 20 (40) mg
	Simvastatina 20-40 mg	
	Atorvastatina 10 (20) mg	
	Rosuvastatina (5) 10 mg	

**Fuente:** Elaboración propia en base en la referencia<sup>32</sup>.

#### 4.2.6.6 Objetivos del tratamiento del LDL y del colesterol no HDL

Con respecto a la valorado por el grupo de expertos no se hace ninguna recomendación a favor o en contra de establecer metas terapéuticas tanto del LDL como para el colesterol no HDL, ya que dentro de los estudios observados no se evidenció información que respalde sobre la titulación de fármacos para alcanzar niveles óptimos de LDL y colesterol no HDL<sup>32</sup>.

#### 4.2.6.7 Prevención secundaria

Se ha evidencia que todo individuo con clínica de enfermedad cardiovascular aterosclerótica tiene un mayor riesgo de recurrencia o de muerte por enfermedad cardiovascular aterosclerótica; por lo que dicha evidencia estipula pacientes que presenten esta clínica y sean  $\leq 75$  años, se debe de iniciar una estatina de alta intensidad, o pacientes que estén en terapia con estatinas de baja o moderada intensidad, aumentar las mismas, sino presentan intolerancia<sup>32</sup>.

En las personas  $>75$  años se estudió la eficacia de reducción de los eventos enfermedad cardiovascular aterosclerótica con terapias de alta y moderada intensidad, lo que arrojó como resultado un mayor porcentaje de reducción de los eventos enfermedad cardiovascular aterosclerótica con estatinas de moderada intensidad. De igual forma, se concluyó que el uso de estatinas es esta población debe individualizarse, tomando en cuenta contraindicaciones, efectos adversos, incluso interacciones con otros fármacos<sup>32</sup>.

#### 4.2.6.8 Prevención primaria en personas $\geq 21$ años con LDL $\geq 190$ mg/dL

Dentro de los estudios revisados para formular la ATP IV, se evidenció que esta población  $\geq 21$  años y que presenten cifras  $\geq 190$  mg/dL de LDL, tienen alta incidencia de presentar algún evento cardiovascular de origen aterosclerótico, esto debido a una exposición

de larga data a estos valores alterados. De igual manera se observó que una disminución de ~40 mg/dL en el LDL, tuvo un impacto positivo en el RCV, disminuyéndolo en un 20%; por lo que los expertos dictaron que todo paciente con estas características se debe de iniciar una terapia farmacológica intensiva con estatinas de alta intensidad y de igual manera un apego importante sobre los buenos hábitos saludables, por su alto porcentaje de sufrir un evento enfermedad cardiovascular aterosclerótica, y asimismo lograr una reducción de al menos un 50% de su LD inicial<sup>32</sup>.

#### 4.2.6.9 Prevención primaria con personas que presenten DM

Existe evidencia donde respalda que pacientes con DM y que tengan una edad entre 40 y 75 años, se beneficiarían en gran medida de una estatina de moderada intensidad, si calculando el RCV éste sería mayor a  $\geq 7.5\%$ , lo indicado sería aumentar un escalón más de intensidad. En su contraparte, individuos que no entren en el grupo anterior, o sea,  $<40$  o  $>75$  años, o que presenten un LDL  $<70$ mg/dL, se deberá individualizar su farmacoterapia<sup>32</sup>.

#### 4.2.6.10 Prevención primaria en personas sin DM, con LDL de 70-189 mg/dL

En este grupo de individuos la terapia farmacológica con estatinas va a depender del valor de su RCV a 10 años, independientemente de su género, etnia o raza. Como consecuencia, dentro de los estudios analizados se ha observado que existe gran beneficio en la reducción del riesgo enfermedad cardiovascular aterosclerótica, por lo que iniciar una terapia farmacológica ya sea con estatinas de alta o moderada intensidad es lo adecuado en pacientes con un riesgo enfermedad cardiovascular aterosclerótica  $\geq 7.5\%$  y con rango de edad de 40-75 años; sin tomar en cuenta si son candidatos o no por la presencia de clínica de enfermedad cardiovascular que sea de origen aterosclerótico, si son padecen de DM o no, o que objetivasen cifras de LDL  $\geq 190$  mg/dL<sup>32</sup>.

Del mismo modo, se ha analizado el grupo de individuos con un riesgo enfermedad cardiovascular aterosclerótica entre 5% y <7.5%, los cuales constataron en la información valorada que va a depender del riesgo-beneficio de la intensidad farmacológica. Se mostró que estos pacientes tratados con estatinas de alta potencia, tenían mayor efectos adversos e intolerancias, respecto a la reducción del RCV; caso contrario con los fármacos de intensidad moderada; por lo que se concluyó que la opción terapéutica de primera elección para este grupo son las estatinas de intensidad moderada<sup>32</sup>.

Por último, se incluyen al grupo de pacientes con un RCV aterosclerótico <5% y con edad ente 40-75 años, de los cuales se vio reflejado la mínima respuesta al descenso del riesgo enfermedad cardiovascular aterosclerótica con el uso de estatinas a 10 años; por ende, los expertos dictaminaron que se debe de tener un diálogo entre paciente-médico valorando riesgo-beneficio del inicio de la terapia farmacológica<sup>32</sup>.

#### 4.2.6.11 Evaluación del riesgo en prevención primaria

Dicha revisión ha reforzado una valoración integral del RCV con las nuevas ecuaciones de estimación de riesgo enfermedad cardiovascular aterosclerótica a 10 años, que deben ser empleadas con tanto en hombres como en mujeres dentro de 40-79 años, que presenten o no DM con valores de LDL entre 70-189 mg/dL, para determinar qué individuos se benefician del inicio farmacológico para contrarrestar en un futuro la aparición de ACV y enfermedad coronaria<sup>32</sup>.

#### 4.2.6.12 Recomendaciones

Cabe destacar el impacto favorable de la terapia con estatinas en pacientes con hiperlipemia por la disminución del RCV aterosclerótico, por lo que los autores de dicha guía generaron ciertas recomendaciones basadas en los estudios que se analizaron para general dicha revisión; las cuales son las siguientes<sup>32</sup>:

- Características a tomar en cuenta del paciente para una mayor seguridad en el uso de las mismas: comorbilidades múltiples o graves (función renal y hepática defectuosa), antecedente de intolerancia previa al uso de estatinas o trastornos musculares, interacciones farmacológicas, antecedente familiar de ACV hemorrágico y adultos >75 años.
- Dicha guía no aconseja la valoración rutinaria de CK, excepto para pacientes que presenten síntomas musculares. De lo contrario, sí es necesario tener un valor de referencia en aquellos pacientes que tengas factores que puedan influir como familiares que hayan presentado intolerancia a estatinas o miopatías.
- Durante el tratamiento con estatinas no es necesario solicitar laboratorios para medir la función hepática, siempre y cuando el paciente no presente criterios de hepatotoxicidad.
- Valorar la disminución de la dosis de estatinas cuanto se presenten dos valores de laboratorios consecutivos de LDL <40 mg/dL.
- Se recomienda el tamizaje periódico de DM para pacientes con terapia hipolipemiente con estatinas, por su riesgo de presentar DM de novo; por lo que se sugiere que todo paciente con la terapia antes mencionada opte por iniciar o reforzar hábitos de vida saludables.
- El uso de estatinas está contraindicado en mujeres de edad fértil o que estén en periodo de lactancia, por lo que es necesario un método anticonceptivo eficaz para continuar o iniciar terapia con estatinas.
- Tener en cuenta la dosis de estatinas en personas >75 años, por su polifarmacia y las interacciones que pueden generar.
- También se recomienda un seguimiento más intensivo para pacientes que agregan otro hipolipemiente a su tratamiento base con estatinas.

#### 4.2.6.13 Manejo del tratamiento con estatinas

Existe una importante evidencia en dicha guía que respalda la toma de un perfil de lípidos en ayunas para la iniciación de la terapia con estatinas, seguido a esto otro análisis sanguíneo para valorar adherencia al tratamiento. Una vez que se alcanzan los valores propuestos, se sugiere continuar con exámenes de laboratorio cada 3 a 12 meses, según valoración médica<sup>32</sup>.

Si la persona tratada con estatinas presenta efectos adversos adjudicados al inicio de la misma, se debe de valorar un cambio de intensidad, dosificación o de estatina misma; una vez resulto esto, continuar como lo indicado<sup>32</sup>.

#### 4.2.6.14 Respuesta insuficiente a terapia con estatinas

Dentro de la literatura analizada, no se ha evidencia ningún estudio que sustente pruebas específicas para determinar una respuesta terapéutica anticipada; por consiguiente, en lo que se ha basado para valorar respuestas apropiadas, son los niveles de intensidad de las estatinas; las de alta intensidad lo esperado es que disminuyan el colesterol un  $>50\%$  del valor inicial sin tratamiento, de la misma forma con las estatinas de moderada intensidad que lo esperado es una disminución del LDL entre  $30\%$  a  $<50\%$ . En general, los niveles de LDL y los porcentajes de reducción deben analizarse exclusivamente para evaluar respuesta y adherencia al tratamiento<sup>32</sup>.

Por otra parte, es importante valorar causas secundarias de hiperlipemia en pacientes que no responde a una terapia con hipolipemiantes tipo estatinas, teniendo en cuenta que el paciente es responsable con su tratamiento y manteniendo un estilo de vida adecuado para su alteración metabólica<sup>32</sup>.

En pacientes de alto riesgo como lo son aquellos que presentes clínica de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, que presentan un LDL  $\geq$ 190 mg/dL, o que padezcan de DM con edad entre 40-75 años; que tengan una respuesta menos de lo esperado, o que presenten algún grado de intolerancia a estatinas de menor intensidad a la indicada, o que del todo sean intolerantes a este grupo de fármacos, las recomendaciones que se generan en esta guía, es que los médicos indiquen medicamentos que sean demostrado en ensayos controlados aleatorios que presenten beneficios en la reducción del riesgo enfermedad cardiovascular aterosclerótica y que especialmente sean bien tolerados por este grupo de individuos<sup>32</sup>.

#### 4.2.6.15 Sexo y subgrupos raciales y étnicos

Se ha descrito que existe una diferencia entre el RCV aterosclerótico y ya sea el género o los grupos raciales. Debido a esto se ha basado el tratamiento con estatinas en el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica a 10 años, evitando que grupos de menor riesgo tengo una administración excesiva de estatinas, como las mujeres blancas no hispanas, a pesar de elevaciones moderadas de LDL, que no presentan un riesgo significativamente mayor en 10 años. En su contra parte, las mujeres y hombres afroamericanos que poseen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, podrían estar tratados con dosis farmacológicas subóptimas<sup>32</sup>.

Por consiguiente, los autores de esta revisión, recomiendan el uso de estatinas para pacientes que tengan mayor probabilidad de que se reduzca su RCV, sobre la base del riesgo estimado a 10 años<sup>32</sup>.

En individuos  $>$ 75 años la evidencia avala la continuidad del tratamiento con estatinas en personas que superan los 75 años, si han presentado buena tolerancia del mismo. En caso de prevención secundaria, se ha oficializado el uso de estatinas de intensidad moderada para individuos que presenten clínica de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y que tengas más de 75 años. En temas de prevención primaria para esta población, se debe considerar el aumento de comorbilidades, aspectos de seguridad y las prioridades de atención<sup>32</sup>.

4.3 Formular en base a la información recopilada una estrategia de abordaje del paciente con dislipidemia implementable en el sistema de salud costarricense, para el manejo y prevención de comorbilidades asociadas

En base a la información recopilada y la extensa revisión bibliográfica, se realiza una estrategia actualizada para el abordaje del paciente con dislipidemia, implementable a nivel costarricense, dicho manejo se representa en el flujograma denominado “Algoritmo para manejo de dislipidemias en el primer nivel de atención”.

#### 4.3.1 Prevención

Según la OMS, la prevención y el control de las ECNT, como las dislipidemias, incluye la detección temprana, el tamizaje y el tratamiento oportuno de estas enfermedades. El objetivo principal de realizar un tamizaje es identificar a las personas asintomáticas que tienen mayor riesgo de presentar una patología. Cuando se detecta esta población de riesgo, se iniciarán las acciones oportunas para confirmar el diagnóstico e iniciar el tratamiento, para evitar que se desarrolle la enfermedad, retrasar su inicio, o el desarrollo de complicaciones<sup>33</sup>.

La prevención de las dislipidemias en nuestro sistema de salud debe iniciar desde el primer nivel de atención, llámese equipo básico de atención integral en salud (EBAIS), clínicas, entre otros, donde los médicos generales, y especialistas se basen en la educación de todos los pacientes, tanto con riesgo como sin riesgo. Se deben implementar los cambios en el estilo de vida, como lo son; dieta, actividad física, consumo de tabaco y alcohol.

En la dieta mediterránea se consume carnes blancas especialmente el pescado, vino, frutos secos, cereales integrales, frutas y verduras frescas y lácteos fermentados, acompañado de un bajo consumo de grasas, entre 15% y 25% (ácidos grasos mono y poliinsaturados), prefiriendo entre ellos el aceite oliva virgen. Además de preparaciones con control sódico. Debido a esto, la dieta mediterránea contiene amplia gama de polifenoles, con los que promueve el crecimiento de microorganismos consumidores de grasa. En un ensayo que se

realizó con personas que consumían esta dieta, se concluyó que con ella es posible que se reduzcan cifras del IMC, presión arterial sistólica y/o diastólica, triglicéridos y además el riesgo de DM tipo 2, obesidad, síndrome metabólico, enfermedad coronaria y mortalidad cardiovascular disminuye, es por esto que se recomienda su aplicación en pacientes dislipidémicos<sup>34</sup>.

La OMS<sup>35</sup> resalta que hasta 5 millones de muertes al año podrían evitarse si la población mundial evitara el sedentarismo en su día a día. Las nuevas directrices de la OMS sobre actividad física hacen hincapié en que todas las personas, sin importar su edad y capacidades, pueden ser físicamente activas. Las nuevas directrices recomiendan por lo menos de 150 a 300 minutos de actividad física aeróbica de intensidad moderada o vigorosa por semana para todos los adultos, incluidas las personas que viven con afecciones crónicas o discapacidad. Se aconseja a los adultos de edad avanzada (65 años o más) que añadan actividades destinadas a reforzar el equilibrio y la coordinación, así como el fortalecimiento de los músculos, para ayudar a prevenir las caídas y mejorar la salud.

Por medio de un estudio realizado en el Reino Unido, el cual le dio seguimiento a la población en estudio un aproximado de 12 años, concluye que la incidencia de eventos cardiovasculares es significativamente superior en personas con una dieta baja en carbohidratos que en las personas con dieta estándar. En este estudio de cohorte prospectivo, el consumo de una dieta auto realizada baja en carbohidratos y alta en grasas, se asoció con niveles elevados de LDL y Apo B, además de un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. La hipercolesterolemia severa fue casi dos veces más común en las personas con una dieta baja en carbohidratos que en las personas con dieta estándar. Es por esto que los autores recomiendan <200 mg/día de colesterol en la dieta y <7% de calorías provenientes de grasas saturadas para disminuir el RCV<sup>36</sup>.

Existen alimentos funcionales y nutracéuticos que tienen una eficacia significativa para reducir los niveles de colesterol, por ejemplo la berberina, la bergamota, la fibra soluble, entre otros<sup>37</sup>.

Recientemente se han descrito que los probióticos como las cepas de *Lactobacillus* son capaces de reducir el colesterol mediante varios mecanismos, las bacterias probióticas pueden reducir el colesterol por disminuir la absorción del mismo, por la acción de hidrolasa de sales biliares, por atrapar el colesterol a la membrana bacteriana, por la conversión de colesterol a coprostanol, por inhibición de la formación de micelas y por la fermentación selectiva de ciertos alimentos por la microbiota intestinal. Mediante el mecanismo de la des conjugación de sales biliares por bacterias probióticas se pueden convertir sales biliares conjugadas con glicina o taurinas en residuos de aminoácidos y ácidos biliares libres. Así, las sales biliares son excretadas en el duodeno en forma de compuestos N–acil conjugados con glicina o taurina, e inducen la emulsificación de los lípidos que facilita la absorción de los mismos; la excreción de bilis es la principal ruta de eliminación de colesterol, así como una de las principales vías del metabolismo del mismo<sup>38</sup>.

#### 4.3.2 Tamizaje

El tamizaje universal para dislipidemias se debe realizar entre los 9-11 años, dicha recomendación está estipulado en la revisión del niño sano<sup>39</sup>.

Además del tamizaje universal, se recomienda realizar un perfil lipídico completo, de forma general en toda persona tanto en hombres como en mujeres, y de manera obligatoria en aquellos con factores de riesgo. El examen de laboratorio no debe de ser en ayunas estrictamente, sin embargo, si el mismo sale alterado, se repite, pero esta vez en ayuno de al menos 12 horas en 2 semanas sin modificaciones en el estilo de vida, esto para confirmar el diagnóstico.

Posterior a la realización del perfil lipídico en personas sanas de 20 años o más, se debe recomendar el siguiente control basado en los resultados, si estos están en un rango optimo, el siguiente control se realizará en 5 años, en los casos en donde los valores permiten hacer un diagnóstico de dislipidemia, se brindará el tratamiento adecuado e individualizado, y su seguimiento será cada 3 meses hasta que sus valores se normalicen<sup>7</sup>.

Un caso especial es el embarazo, durante la gestación no se recomienda realizar el perfil lipídico ya que generalmente va a estar alterado, únicamente se realizará si la embarazada era conocida previamente con hipertrigliceridemia. En pacientes con infarto agudo al miocardio, tampoco se debe de realizar antes de que haya pasado un mes, debido a que el perfil lipídico reportara valores anormales<sup>7</sup>.

El Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón recomienda que todos los adultos entre 20 y 75 años tengan un perfil lipídico en ayunas medido cada 4 años si no hay enfermedad aterosclerótica y con mayor frecuencia si lo hay<sup>32,40</sup>.

En la Revista Mexicana de Cardiología, en el volumen 29, se reafirma que la detección de dislipidemia debe ser tanto en hombres como en mujeres a partir de los 20 años de edad<sup>41</sup>.

Estudios recientes indican que las muestras tomadas en ayunas o sin ayuno dan resultados similares en la mayoría de los parámetros lipídicos, es por esto que en muchas guías se recomienda tomar las muestras fuera del ayuno<sup>30</sup>.

El ayuno tiene una mínima modificación sobre los niveles de LDL, pero disminuye los niveles de TG en un promedio de 27 mg/dL en la mayoría de las personas. Tanto la guía europea como la guía americana (ATP IV) recomiendan medir los TG como parte del panel de lípidos, sin embargo, la ATP IV sugiere que si los lípidos sin ayuno tienen un valor >400 mg/dL, el examen se debe de repetir en ayunas<sup>30,32,40</sup>.

El ayuno que debe de realizar el paciente, es un ayuno de 12 horas aproximadamente y no haber ingerido alcohol las 24 horas previas al examen<sup>7,42</sup>.

Una vez se dispone de los resultados del perfil lipídico, se debe confirmar por segunda vez en ayunas, sin realizar modificaciones en los hábitos del paciente en un periodo de 2 o 3 semanas posteriores<sup>43</sup>.

### 4.3.3 Diagnóstico

La dislipidemia es una enfermedad que generalmente es asintomática y se diagnostica mediante un examen de laboratorio; perfil lipídico completo, esta prueba brinda los valores de CT, TG, HDL y la concentración de LDL, esta se puede calcular utilizando la ecuación de Friedewald. Esta ecuación se utiliza únicamente si los valores de TG son inferiores a 400 mg/dL. Si los TG tienen un valor superior se debe calcular con la fórmula de colesterol no HDL<sup>7,42,44</sup>.

Las fórmulas antes mencionadas son las siguientes:

- Fórmula de Friedewald:  $LDL = CT - HDL - (TG/5)$
- Colesterol no HDL:  $CT - HDL$

Para confirmar el diagnóstico de dislipidemia el examen de laboratorio debe de presentar alteración en el valor de uno o más lípidos, el CT debe de ser mayor a 200 mg/dL, TG mayores a 150 mg/dL, LDL >100 mg/dL, HDL <40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres, alguno de estos lípidos reportados con estos valores en el resultado del examen del paciente me confirma el diagnóstico<sup>44</sup>.

**Tabla 9. Valores de referencia del perfil lipídico**

Lípidos	Valor	Categoría
Colesterol LDL	<100	Óptimo
	130-159	Límite alto
	160-189	Alto
	≥190	Muy alto
Colesterol total	<200	Deseable
	200-239	Límite alto
	≥240	Alto
Colesterol HDL	<40	Bajo
	≥60	Alto

Triglicéridos	<150	Normal
	150-199	Límite alto
	200-499	Alto
	≥500	Muy alto

**Fuente:** Elaboración propia en base en la referencia<sup>42</sup>.

#### 4.3.4 Clasificación de las dislipidemias

Para la elección de la terapia farmacológica es necesario clasificar las dislipidemias, las mismas pueden clasificarse en dos formas, por medio de la clasificación de Fredrickson y basado en la etiología. La clasificación de Fredrickson las clasifica de la siguiente manera<sup>43</sup>:

- Hipercolesterolemias: Es cuando unicamente hay un aumento de colesterol plasmatico.
- Hipertrigliceridemias: Es un aumento de TG plasmáticos unicamente.
- Dislipidemias mixtas: Se presenta cuando hay un aumento tanto del colesterol como de los TG.
- Hipolipidemias: Es cuando la concentración de HDL esta inferior a su valor normal.

También las dislipidemias se pueden clasificar según su etiología, las dislipidemias primarias son aquellas que se originan a partir de causas geneticas, y las dislipidemias secundarias son las causadas como consecuencia de otra u otras patologías<sup>43</sup>.

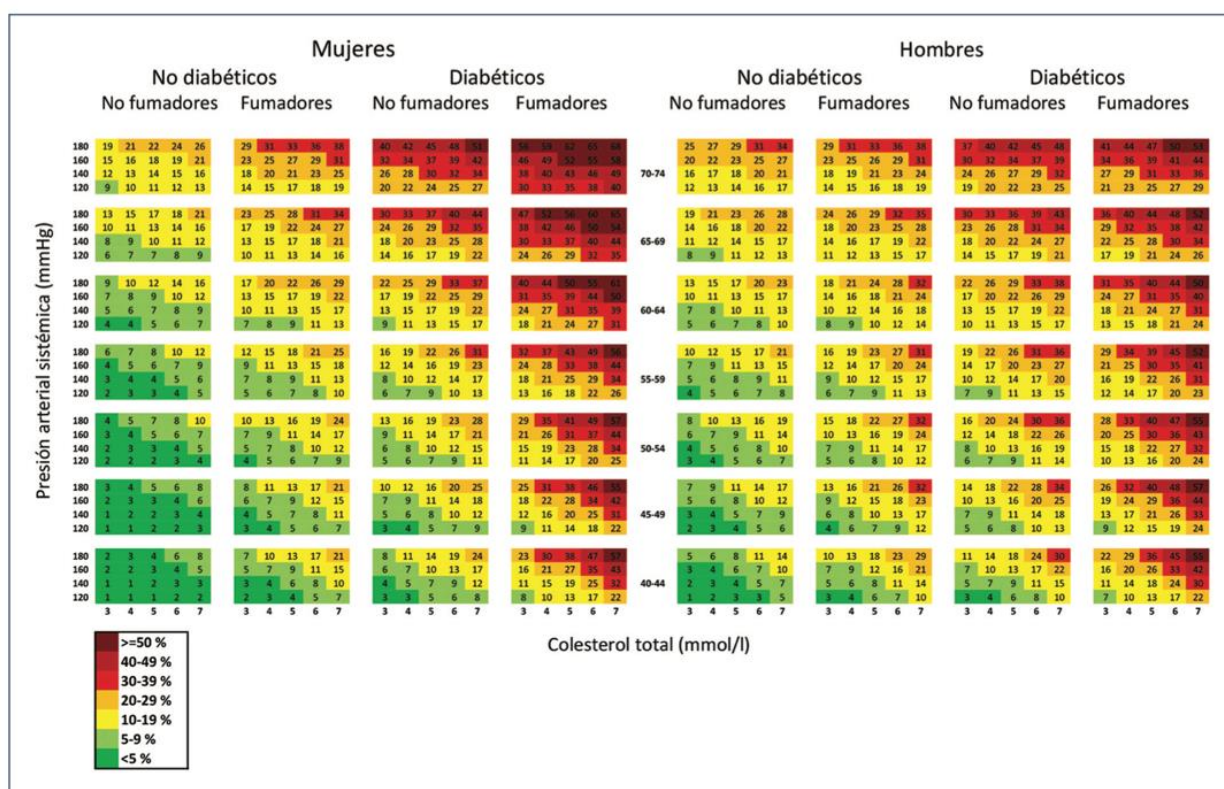
#### 4.3.5 Calculo de riesgo cardiovascular y estratificación de riesgo

El riesgo coronario se define como la probabilidad que una persona tiene de desarrollar una enfermedad cardiovascular en un periodo determinado de tiempo, tomando en cuenta todos los factores de riesgo presentes al momento de la evaluación. Este cálculo se realiza de manera individual en cada paciente y permite la toma de decisiones informada y basada en evidencia científica<sup>25</sup>.

El modelo Globorisk, es un instrumento con una precisión diagnóstica superior al 70%. Sirve para estimar el RCV a diez años, se basa en distintas variables como la edad, sexo, tabaquismo, DM, presión arterial sistólica y CT. Para calcular este tipo de riesgo se debe realizar una historia clínica completa, exploración física y estudios de laboratorio básicos como el de CT. Al ser el Globorisk una herramienta útil para el médico de primer nivel de atención, es recomendada por la Guía de Práctica Clínica “Tratamiento de dislipidemias en el adulto”, y ha sido validada en 182 países<sup>25,45</sup>.

#### 4.3.5.1 Cálculo del riesgo cardiovascular

**Ilustración 13. Evaluación del riesgo cardiovascular, basada en el modelo matemático Globorisk original**



Fuente: Imagen tomada de la referencia<sup>25</sup>.

#### 4.3.5.2 Estratificación del riesgo

Basado en el modelo Globorisk original y la historia clínica del paciente, se estratifica el riesgo en cinco categorías:

**Tabla 10. Estratificación de riesgo**

<b>Clasificación</b>	<b>Características</b>
Riesgo bajo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sin evento cardiovascular.</li><li>• RCV, escala Globorisk &lt; 10%</li></ul>
Riesgo moderado	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sin evento cardiovascular.</li><li>• RCV, escala Globorisk entre 10-19%.</li></ul>
Muy alto riesgo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipercolesterolemia familiar.</li><li>• DM tipo 1 o 2 sin daño a órgano blanco, con 1 factor de riesgo.</li><li>• DM tipo 1 (&gt; 20 años de evolución) o DM tipo 2 (&gt; 10 años de evolución).</li><li>• Artritis reumatoide y/u otra afección autoinmunitaria.</li><li>• Enfermedad renal (45-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> TFG).</li><li>• RCV, escala Globorisk entre 20-29%.</li></ul>
Muy alto riesgo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipercolesterolemia familiar con 1 o más factores de riesgo.</li><li>• Evento cardiovascular crónico estable.</li><li>• DM tipo 2 con daño a órgano blanco asociada a tabaquismo,</li></ul>

	<p>dislipidemia, HTA sistólica y proteinuria.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad renal (15-29 ml/min/1.73m<sup>2</sup> TFG).</li> <li>• RCV, escala Globorisk entre 30-39%.</li> </ul>
Riesgo extremadamente alto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome isquémico coronario agudo &lt; 1 año.</li> <li>• Enfermedad cardiovascular difusa.</li> <li>• Enfermedad coronaria de múltiples vasos.</li> <li>• Enfermedad cardiovascular en 2 o más territorios vasculares.</li> <li>• Enfermedad arterial periférica.</li> <li>• Enfermedad cardiovascular con DM tipo 2.</li> <li>• RCV, escala Globorisk &gt;40%.</li> </ul>

**Fuente:** Elaboración propia en base en la referencia<sup>25</sup>.

#### 4.3.6 Manejo no farmacológico de las dislipidemias

Grandes estudios han mostrado que controlar el peso corporal, alimentarse saludablemente, realizar actividad física de forma regular, no fumar o suspender el tabaquismo, no consumir alcohol o hacerlo de forma moderada y dormir las horas suficientes, tienen un efecto beneficioso ya que mejora el colesterol aterogénico, es decir interviene en la prevención primaria y secundaria de enfermedad cardiovascular<sup>28</sup>.

#### 4.3.6.1 Alimentación

Existen patrones dietarios, los cuales son cardioprotectores, por ende, tienen efecto beneficioso en pacientes diagnosticados con dislipidemia, a continuación, se describirán los patrones dietarios.

**Dieta mediterránea:** Se caracteriza por un alto consumo de frutas, verduras, frutos secos, y cereales integrales, y baja ingesta de carnes rojas, carbohidratos refinados y grasas saturadas. Tiene como característica principal el elevado consumo de aceite de oliva extra virgen<sup>28</sup>.

**Dieta tipo DASH:** Se basa en el consumo de frutas y verduras, lácteos descremados, granos enteros, carnes blancas, mariscos y nueces, y en reducir la ingesta de sodio, carnes rojas y procesadas y azúcares refinadas<sup>28</sup>.

**Dieta vegana/vegetariana:** Es una dieta basada en vegetales, muy baja en grasas, incluye alimentos que disminuyen el colesterol, como: fitoesteroles, fibra soluble, proteína de soya y frutos secos<sup>28</sup>.

#### 4.3.6.2 Control de peso

El sobrepeso y la obesidad abdominal contribuyen al desarrollo de las dislipidemias, se ha comprobado que una reducción del 5-10% del peso corporal total, tiene un efecto positivo en el perfil lipídico, es por esto que se recomienda la realización de ejercicio físico de manera regular<sup>28</sup>.

Se debe recomendar un plan individualizado de actividad física, sin embargo, el ejercicio que se recomienda de manera general es el de tipo aeróbico y agregar dos días a la semana actividades de fortalecimiento muscular. Se sugiere realizar actividad física de 40 a

60 minutos de ejercicio aeróbico al menos 4 días a la semana en una intensidad moderada a vigorosa<sup>28</sup>.

Se realizó un estudio epidemiológico en 234 pacientes dislipidémicos de la ciudad de São Paulo, donde se evidencio que los mismos presentan como principales factores de riesgo; obesidad, tabaquismo, etilismo y sedentarismo, siendo la obesidad el más frecuente en ambos sexos<sup>46</sup>.

La obesidad se asocia con una mayor actividad de la lipasa hepática, esta enzima degrada el HDL, por ende disminuye su valor, si a esto se suma; los TG y el LDL elevado, genera una dislipidemia aterogénica. En el Programa de Prevención de la Diabetes se realizó un estudio con 3234 participantes, los cuales presentaban una glucosa en ayunas alterada, fueron asignados al azar unos con tratamiento con metformina y otros con cambios en el estilo de vida, es decir; dieta y ejercicio. Posterior a los 10 años de seguimiento, los pacientes que fueron tratados con modificaciones en el estilo de vida tuvieron una pérdida de peso del 7% y una reducción del 58% en el desarrollo de DM tipo 2, además, sus valores del perfil lipídico se vieron optimizados. Esto recalca la importancia de incentivar al paciente dislipidémico a mejorar su estilo de vida y a mantener un peso corporal adecuado, con el fin de prevenir el desarrollo de nuevas patologías<sup>47</sup>.

#### 4.3.6.3 Recomendaciones alimenticias

- Se deben evitar alimentos procesados como galletas, pasteles, comida frita, comidas preparadas congeladas, carnes rojas, carnes procesadas, entre otros<sup>28</sup>.
- Para la población general, se recomienda el consumo de 3-4 huevos a la semana, estudios comprueban que el consumo de huevo no se asocia a mayor RCV<sup>28</sup>.
- La ingesta de colesterol diaria debe de ser <300 mg/día<sup>28</sup>.

- Los carbohidratos que se deben de consumir preferiblemente son los complejos y ricos en fibra, como: leguminosas, fruta fresca, verduras y cereales integrales (avena, cebada). Evitar los alimentos y bebidas altas en azúcares refinados<sup>28</sup>.
- Estudios comprueban que la ingesta de pescado, al menos 2 veces por semana, y suplementos de ácidos grasos omega-3 en dosis bajas, pueden reducir el riesgo de muerte cardiovascular<sup>28</sup>.

#### 4.3.6.4 Alcohol y tabaco

El consumo moderado de alcohol es aceptable, es decir en hombres < 20 g/día y < 10 g/día para las mujeres. En las personas con hipertrigliceridemia, el alcohol se debe restringir como parte del tratamiento. El consumo de tabaco debe de ser restringido con el fin de disminuir el RCV, además el cese del mismo tiene un efecto beneficioso en los niveles de HDL<sup>28</sup>.

De acuerdo con el abordaje a este tipo de alteración metabólica de lípidos, se ha dado gran importancia de realizarlo de una manera sinérgica, tanto el abordaje no farmacológico como el farmacológico. En un metaanálisis publicado en el año 2019 por la Universidad de Costa Rica, donde se comparan resultados de más de 15 artículos, se concluyó que el uso de cualquiera de las intervenciones o tratamientos ayudó a revertir el síndrome metabólico, con énfasis en mejorar los trastornos lipídicos, Sin embargo, la actualización permite demostrar una superioridad en la efectividad del cordaje no farmacológico, es decir los cambios en el estilo de vida<sup>45</sup>.

Pacientes con RCV bajo (GloboRisk <10%), su tratamiento principal se basa en cambios en el estilo de vida, control de sus factores de riesgo, modificando su dieta y realizando actividad física, con las recomendaciones antes descritas<sup>25</sup>.

#### 4.3.7 Manejo farmacológico de las dislipidemias

En base a la literatura revisada, diferentes artículos y estudios concuerdan que el tratamiento farmacológico debe iniciarse en pacientes dislipidémicos que su perfil lipídico continúa alterado, pese a realizar cambios en el estilo de vida, tanto como cambios en la dieta como la realización de actividad física. Las literaturas recalcan que el fármaco de elección para el tratamiento de los trastornos lipídicos son las estatinas, debido a sus bajos efectos secundarios, buena adherencia al tratamiento y su bajo costo comercial; las estatinas se clasifican según su intensidad en: baja, moderada y alta intensidad; la intensidad de la estatina a usar debe basarse en el RCV de cada paciente.

**Tabla 11. Clasificación de las estatinas**

<b>Estatina</b>	<b>Dosis diaria</b>		
	<b>Baja intensidad</b>	<b>Moderada intensidad</b>	<b>Alta intensidad</b>
Atorvastatina	-	10-20 mg	40-80 mg
Rosuvastatina	-	5-10 mg	20-40 mg
Simvastatina	10 mg	20-40 mg	-
Lovastatina	20 mg	40 mg	-

**Fuente:** Elaboración propia en base en la referencia<sup>48</sup>.

Pacientes clasificados con RCV moderado (Globorisk 10-19%) deben iniciar el tratamiento de dislipidemia con estatinas de moderada intensidad, en caso de no alcanzar metas en un período de 8 semanas o de intolerancia a las mismas, al manejo se agregará Ezetimiba. En un estudio realizado, se observó que la estatina de 20 mg, en un periodo de 8 semanas, logra una actividad ateroprotectora, y disminuye la progresión de insuficiencia cardíaca<sup>25,48</sup>.

Pacientes clasificados con RCV muy alto (Globorisk 20-29%) deben iniciar el tratamiento de dislipidemia con estatinas de alta intensidad, en caso de no alcanzar metas en un período de 8 semanas o de intolerancia a las mismas, al manejo se agregará Ezetimiba<sup>25,49</sup>.

Pacientes clasificados con RCV muy alto (Globorisk 30-39%) deben iniciar el tratamiento de dislipidemia con estatinas de alta intensidad, en caso de no alcanzar metas en un período de 8 semanas o de intolerancia a las mismas, al manejo se agregará Ezetimiba y/o IPCSK9<sup>25,49</sup>.

Los IPCSK9 utilizados son; el evolocumab, se administra de manera subcutanea, en una dosis de 140 mg cada 14 días, y el alirocumab también administrado de forma subcutanea, en una dosis de 75-150 mg cada 14 días<sup>50</sup>.

Pacientes clasificados con RCV extremadamente alto (Globorisk >40%) deben iniciar el tratamiento de dislipidemia con estatinas de alta intensidad, en caso de no alcanzar metas en un período de 8 semanas o de intolerancia a las mismas, al manejo se agregará Ezetimiba y/o IPCSK9, ó Ezetimiba + IPCSK9<sup>25,49</sup>.

Se ha evidenciado que algunos pacientes con hipercolesterolemia severa, con hipercolesterolemia familiar, o en pacientes intolerantes las estatinas, no es suficiente la monoterapia para alcanzar rangos optimos de LDL, por lo que requieren farmacos coadyudantes para lograr esto<sup>49</sup>.

Se ha comprobado que el uso de estatinas con Ezetimiba como terapia dual reduce el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores<sup>51</sup>.

Las últimas publicaciones de la Asociación Americana de Medicina para el manejo del colesterol indican que en pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares mayores está indicado el uso de estatinas de alta intensidad con el fin de reducir los niveles de LDL. En pacientes que presentan marcada intolerancia a la terapia con estatinas y debido a la persistencia de los altos niveles de colesterol, se considera que la mejor opción terapéutica para el paciente es evolocumab de 140 mg cada 2 semanas<sup>52</sup>.

De igual manera; el estudio RETOSS-CARDIO, analizó el efecto de las estatinas y evolocumab como terapia dual en 186 pacientes, con una dosis de 140 mg cada 2 semanas.

Posterior a 12 semanas de empleo, el evolocumab logro reducciones significativas del LDL hasta de un 60%, con muy pocos efectos adversos<sup>53,54</sup>.

En el estudio llamado “Safety and efficacy of very low LDL-cholesterol intensive lowering” por medio de metaanálisis se demostró que los niveles muy bajos de LDL, se asocian a una disminución significativa del RCV, es decir valores de LDL bajos poseen un efecto ateroprotector. En conclusión los tratamientos hipolipemiantes intensivos se consideran seguros, sin asociar efectos adversos (ACV, DM de nueva aparición, cataratas, trastornos neurocognitivos y enfermedades hepáticas)<sup>55</sup>.

Asociado a lo anterior, el artículo denominado “Dislipidemias y prevención del ICTUS” publicado por la Sociedad Española de Neurología en el año 2020, por medio de metaanálisis destaca el efecto positivo de las estatinas a nivel cerebrovascular, un descenso de 39 mg/dL de LDL, disminuye el riesgo de ACV en un 21,1%<sup>56</sup>.

La dislipidemia se ha asociado con un peor pronóstico cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica y pacientes portadores de un trasplante renal, pero no en los pacientes en diálisis, esta es la razón por la cuál las actuales guías de Nefrología recomiendan de manera universal el uso de estatinas como monoterapia o estatinas con ezetimiba en los pacientes con enfermedad renal crónica, pero este manejo esta contraindicado en aquellos con terapia renal sustitutiva. La Sociedad Española de Aterosclerosis en sus nuevas recomendaciones adiciona a lo antes mencionado que los pacientes con enfermedad renal crónica clasificados con grado 3B en adelante, son los candidatos para ser manejados con IPCSK9<sup>57</sup>.

#### 4.3.7.1 Manejo farmacológico de las hipertrigliceridemias

El uso de terapia farmacológica para reducir los TG, está indicado en dos casos específicos; pacientes con RCV alto y/o TG >200 mg/dL. Los fármacos de primera elección en pacientes con hipercolesterolemia y TG <500 mg/dL son las estatinas de alta y moderada

intensidad. En casos de hipertrigliceridemia severa ( $\geq 500$  mg/dL) los fármacos indicados son los fibratos, estos por lo general son bien tolerados, el efecto adverso más común son molestias gastrointestinales. Están contraindicados en pacientes con insuficiencia hepática, y la dosis se debe ajustar en pacientes con enfermedad renal crónica moderada<sup>28</sup>.

**Tabla 12. Fibratos y su dosis**

<b>Fibrato</b>	<b>Tableta</b>	<b>Frecuencia de dosis diaria</b>
Gemfibrozil	600 mg	1-2
Fenofibrato	250 mg	1

**Tabla:** Elaboración propia en base en la referencia<sup>28</sup>.

La asociación de los fibratos con estatinas puede aumentar el riesgo de reacciones adversas graves tanto por interacción farmacodinámica como farmacocinética, es por esto que no se recomienda combinar el gemfibrozil con una estatina, sin embargo, el fenofibrato si es posible utilizarlo en conjunto<sup>58</sup>.

Un ensayo denominado SAFARI demostró una reducción significativa (23.6%) en los niveles de TG, en LDL (5,4%), y un aumento del HDL (8,8%), al administrar fenofibrato combinado con simvastatina, valores muy superiores en comparación con la monoterapia. Otro estudio DIACOR también demostró una mayor reducción de TG en 12 semanas con la terapia combinada en comparación con la monoterapia<sup>58</sup>.

#### 4.3.8 Objetivos terapéuticos

En las diferentes literaturas revisadas, se encontró que todas coinciden en que todo paciente dislipidémico, tendrá como meta terapéutica disminuir los niveles de LDL, ya que, esta comprobado por diferentes estudios que la reducción de esta molécula impacta positivamente en la disminución del riesgo de eventos cardiovasculares.

**Tabla 13. Objetivos terapéuticos basados en el RCV**

<b>RCV</b>	<b>Objetivo</b>
Riesgo bajo	Colesterol LDL <115 mg/dL
Riesgo moderado	Colesterol LDL <100 mg/dL
Muy alto riesgo	Colesterol LDL <130 mg/dL
Muy alto riesgo	Colesterol LDL <100 mg/dL
Riesgo extremadamente alto	Colesterol LDL <155 mg/dL

**Fuente:** Elaboración propia en base en la referencia<sup>25</sup>.

#### 4.3.9 Abordaje de las dislipidemias por nivel de atención

Para una mejor atención y manejo de la patología, se pretende establecer el manejo de las dislipidemias por niveles de atención según la necesidad y los requerimientos de cada paciente.

En el primer nivel de atención los pacientes pueden ser abordados tanto por médicos generales como por médicos de familia, en este nivel se manejarán los siguientes casos<sup>59</sup>:

- Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular.
- Diagnóstico de dislipidemia.
- Cálculo de RCV.
- Iniciar el tratamiento farmacológico.
- El médico debe referir a un segundo nivel de atención si el paciente presenta un RCV alto o muy alto, y con pobre respuesta al tratamiento.

En el segundo nivel de atención los pacientes deben ser abordados por médicos especialistas, como un médico de familia o un internista, en este nivel se manejarán los siguientes casos<sup>59</sup>:

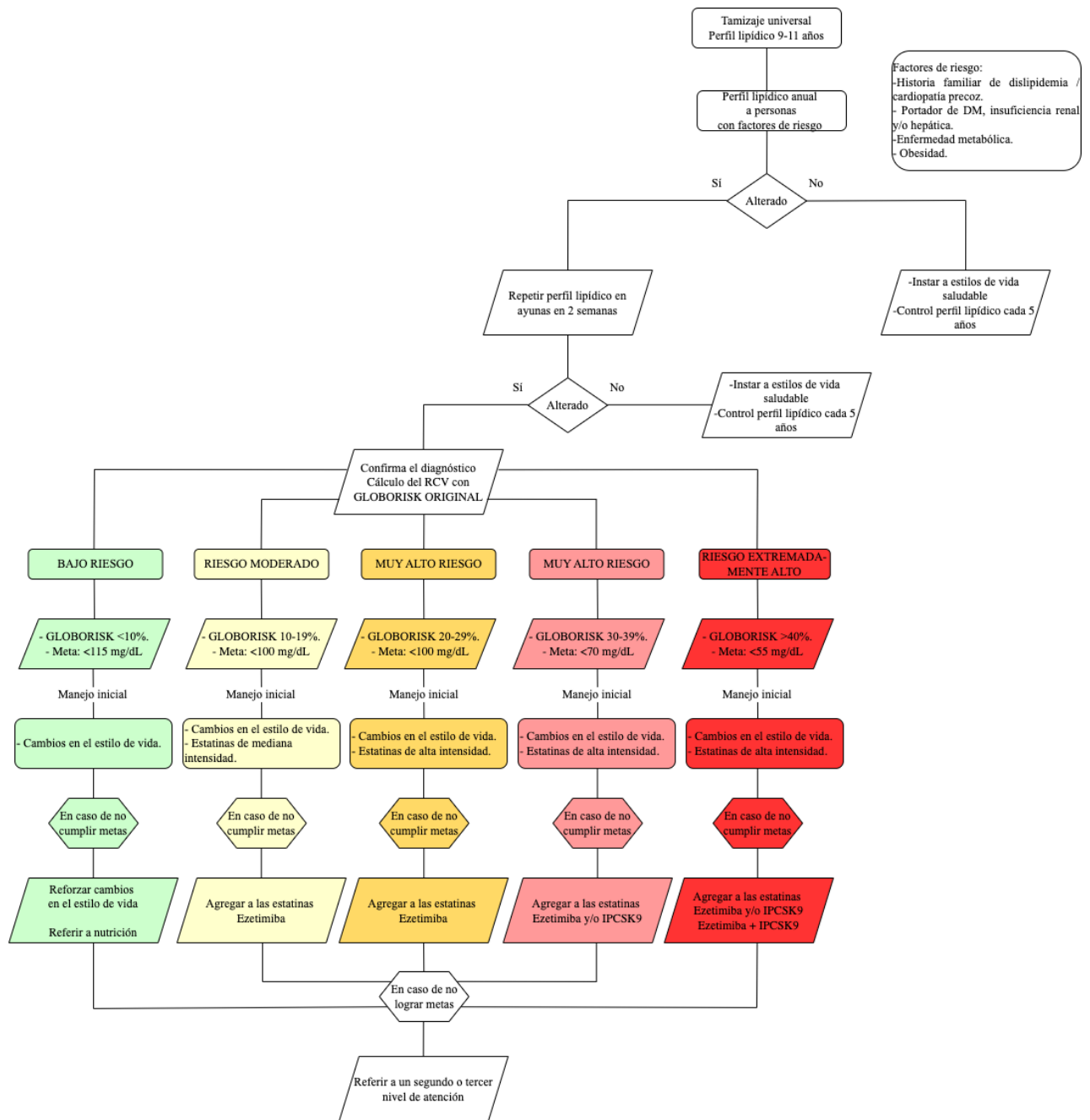
- Pacientes que fueron referidos del primer nivel de atención debido a que requieren tratamiento farmacológico combinado.
- Pacientes con riesgo alto y muy alto de evento cardiovascular aterosclerótico.
- Pacientes con evento cardiovascular aterosclerótico previo deben de ser referidos a un tercer nivel de atención.
- El paciente debe de ser contra-referido al primer nivel de atención cuando logre los valores meta del tratamiento y cuando el RCV haya disminuido en comparación cuando fue referido.

En el tercer nivel de atención los pacientes deben ser abordados por médicos especialistas, como con Medicina Interna, Cardiología, Endocrinología, Nefrología, Neurología, u otras especialidades que lo requieran, en este nivel se manejarán los siguientes casos<sup>59</sup>:

- Brindar prevención secundaria con el fin de evitar que los pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular, puedan sufrir nuevamente un evento.
- Pacientes que han sufrido algún infarto agudo de miocardio previo asociado a dislipidemia.
- Pacientes con un evento cardiovascular aterosclerótico previo y que presentan secuelas a raíz de este.
- Contra-referencia al segundo nivel de atención aquellos pacientes que tienen apego al manejo y control óptimo de su patología, cuyas secuelas luego del evento cardiovascular son mínimas, por lo tanto son capaces de cumplir sus actividades previas.

### 4.3.10 Algoritmo para manejo de dislipidemias en el primer nivel de atención

En base a los abordajes revisados para dislipidemia en adultos, se propone el siguiente algoritmo de manejo implementable en el primer nivel de atención en Costa Rica.



Fuente: Elaboración propia 2024.

## CAPITULO V - CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

## 5.1 Conclusiones

**Con respecto a la información disponible en Costa Rica sobre las dislipidemias, su abordaje en la CCSS y actualizaciones, se concluye:**

- La información disponible en Costa Rica sobre dislipidemias es limitada y se encontró principalmente una guía de manejo de dislipidemias en la CCSS la cual se publicó desde el año 2004, y al día de hoy no existe actualización alguna, la cual consiste en una orientación, manejo, diagnóstico y tratamiento para el primer nivel de atención.
- Recientemente la CCSS publicó una actualización en su LOM, donde se habilita el uso y prescripción de la rosuvastatina para el manejo de dislipidemia por especialistas.
- Existen otras fuentes de información relacionadas fundamentalmente con aspectos epidemiológicos del Ministerio de Salud de Costa Rica, y un artículo de medicina legal en relación a la prevalencia de dislipidemia en los centros penales de Costa Rica.

**Con respecto al abordaje de las dislipidemias a nivel internacional, se resume:**

- Los documentos de normalización en los países estudiados determinan la gran importancia del tratamiento farmacológico, sin dejar de lado el estilo de vida saludable tanto en pacientes sanos para su prevención, como en pacientes diagnosticados con dislipidemias.
- Además coinciden en que el manejo farmacológico de las dislipidemias debe iniciar con estatinas como grupo farmacológico de primera elección, la misma se elige basado en porcentaje de RCV calculado.

- Los documentos de normalización recomiendan el uso de otros fármacos complementarios para el tratamiento de dislipidemia sumado a las estatinas, en caso de no control óptimo de los niveles de lípidos, como fibrato, ezetimibe y los IPCSK9.

**Se propone un algoritmo para el manejo de dislipidemias en el primer nivel de atención en Costa Rica, en base a la información recopilada durante la revisión bibliográfica.**

- Se formula un algoritmo para el abordaje de dislipidemias en el primer nivel de atención en Costa Rica, en base a la información recopilada durante la revisión bibliográfica .
- La decisión de implementación de pasos fue motivada por los niveles de evidencia, que demostraron resultados favorables en la detección, manejo, y tratamiento de las dislipidemias en los sistemas de salud estudiados.
- Se incentiva la incorporación de estatinas de moderada y alta intensidad en el primer nivel de atención como primera línea de tratamiento.

## 5.2 Recomendaciones

### **Recomendaciones a la Universidad.**

- Incentivar a los estudiantes del área de la salud al reforzamiento de su conocimiento básico sobre esta patología por medio de revisiones bibliográficas actualizadas e investigaciones para que tengan un amplio conocimiento del tema en cuestión, y así ir formando su propio criterio como futuros médicos sobre cómo poder abordar los pacientes con dislipidemias.

- Integrar por medio de los docentes al plan de estudio en su respectivo curso, los nuevos abordajes y fármacos más comúnmente utilizados en la actualidad para el conocimiento de los futuros médicos, y así poderlos emplear en su práctica clínica futura y brindar un mejor manejo a sus pacientes.
- Se recomienda la revisión constante de actualizaciones publicadas en el manejo de las dislipidemias a futuras generaciones, para así brindar el mejor tratamiento de dicha patología.

### **Recomendaciones a la CCSS.**

- Realizar campañas de detección de dislipidemias por parte de los primeros niveles de atención, en todos los cantones del país.
- Actualizar el protocolo establecido por la CCSS sobre la patología en cuestión, para así otorgar al médico material actualizado sobre el manejo fármaco terapéutico de las dislipidemias.
- Inclusión de nuevos fármacos hipolipemiantes a LOM como los IPCSK9.

### **Recomendaciones para el personal del I nivel de atención.**

- Instruirse de información actualizada sobre tamizaje, manejo y terapia farmacológica de las dislipidemias, para un mejor manejo de las mismas y otorgar al paciente una atención digna.
- Enviar el tamizaje en el tiempo oportuno según las nuevas actualizaciones, para la detección oportuna de la enfermedad, y así dar el abordaje que amerite.

- Educar al paciente sobre estilos de vida saludables y su impacto positivo en su salud.

## CAPITULO VI - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lozano J.A. Dislipidemias: Pautas para su abordaje terapéutico. Offarm [Internet]. 2005 [consultado el 3 de septiembre 2023]; 29(3):100-108. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-dislipidemias-13079594>
2. González C, María C. Dyslipidemia as a cardiovascular risk factor: use of probiotics in nutritional therapeutics. Available from: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4068226>
3. Sandoval Cerdas M. Efecto hipolipemiante de ciprofibrato y fenofibrato en el manejo de pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados en la consulta externa del servicio de medicina interna y endocrinología del hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el periodo de enero 2004 a junio 2016 [Tesis de Posgrado de Medicina Interna para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna]. San José, Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2016.
4. Valenzuela B Alfonso, Morgado T Nora. BRIEF HISTORY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN CHOLESTEROL AND CARDIOVASCULAR DISEASES. Rev. chil. nutr. [Internet]. 2006 Aug [citado el 05 de enero del 24] ; 33( 2 ): 130-134. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182006000200001>.
5. Martínez-Ortiz JA, Páez L, von Saalfeld K. Tratamiento de dislipidemias con ácido nicotínico. Rev. costarric. cardiol [Internet]. 2002 Apr [citado el 5 de enero del 2024] ; 4( 1 ): 23-27. Disponible en: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-41422002000100005&lng=en](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-41422002000100005&lng=en).
6. Villa Córdova ML. Estudio Descriptivo: Prevalencia de Dislipidemia en Adultos de 40 - 64 Años, Cuenca - Ecuador, Enero a Julio 2014. Revista Médica del Hospital José Carrasco Arteaga. 2018 Nov 30;10(3):204–208. Disponible en: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/06/999307/estudiodescriptivoprevalenciadedislipidemia-en-adultos-de-4\\_zCrAn1d.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/06/999307/estudiodescriptivoprevalenciadedislipidemia-en-adultos-de-4_zCrAn1d.pdf)

7. Caja Costarricense de Seguro Social. Guías para la detección, el diagnóstico y el tratamiento de la dislipidemia para el primer nivel de atención. San José, CR: CCSS; 2004.
8. Nereida Arjona Ortigón D, Sandra Chávez Delgado L, José Romero J. Prevalencia y factores asociados a las dislipidemias en niños (as) y adolescentes de Costa Rica. 2002. Disponible en: <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/server/api/core/bitstreams/bc983f78-63fb-4288-9bfb6498dfd7db77/content>
9. Carvajal Carvajal C. Lípidos, lipoproteínas y aterogénesis. Editorial Nacional de Salud y Seguridad Social. San José, CR: EDNASSS; 2019.
10. Maldonado Saavedra Octavio, Ramírez Sánchez Israel, García Sánchez José Rubén, Ceballos Reyes Guillermo Manuel, Méndez Bolaina Enrique. Colesterol: Función biológica e implicaciones médicas. Rev. mex. cienc. farm [revista en la Internet]. 2012 Jun [citado 2024 Jul 08] ; 43( 2 ): 7-22. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S18700195201200020002&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S18700195201200020002&lng=es).
11. Jerez Fernández C, Bravo JI, Diaz Urbina F, Blanco JK, Zumaran BA. Mecanismos fisiopatológicos de la dislipidemia Pathophysiological mechanisms of dyslipidemia. Available from: <https://doi.org/10.22490/24629448.xxxx>
12. Villalba A, Arrieta E, Espartero A, López M, Jiménez B, Martínez M. Clasificación de las dislipidemias, una revisión bibliográfica. RSI [Internet]. 2021 (consultado el 3 de septiembre del 2023); 1 (1): 17 pantallas. Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/clasificacion-de-las-dislipidemias-una-revision-bibliografica/>

13. Cicero AFG, Landolfo M, Ventura F, Borghi C. Current pharmacotherapeutic options for primary dyslipidemia in adults. Vol. 20, Expert Opinion on Pharmacotherapy. Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 1277–1288. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14656566.2019.1604687>
14. González Jiménez E, Álvarez Ferre J. Estatinas: Características y Efectos sobre el Control Lipídico en el Niño y Adolescente Obeso. REV CLÍN MED FAM. 2011; 4(1): 69-75.
15. Jenkins Campos J, Jiménez Mora S. 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 [Tesis de licenciatura en Medicina]. San José, Costa Rica: Universidad Internacional de las Américas; 2023.
16. Hernandez R, Mendez S, Mendoza C, Cuevas A. Fundamentos de investigación. 1ed. Ciudad de México: Mc Graw Hill Education; 2017
17. Ministerio de Salud Dirección de Vigilancia de la Salud. Análisis de Situación de Salud. Costa Rica. San José, CR; 2014.
18. Ministerio de Salud Dirección de Vigilancia de la Salud. Bioequivalencia. San José, CR; 2022.
19. González Cortés Rafael Alberto. Prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles en las personas privadas de la libertad en Costa Rica. Med. leg. Costa Rica [Internet]. 2023 Dec [cited 24 abril 2024] ; 40( 2 ): 77-83. Disponible en: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S140900152023000200077&lng=en](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S140900152023000200077&lng=en).

20. Caja Costarricense de Seguro Social. Auditoría de carácter especial referente a la atención de pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles en el área de salud de Golfito; Buenos Aires; Liberia, Bagaces, y Cañas. San José, CR: CCSS; 2019.
21. Caja Costarricense de Seguro Social. Comunicación sobre la inclusión a la LOM de rosuvastatina 10 mg tableta San José, CR: CCSS; 2023.
22. Muñoz O, García Á, Arteaga J, Sánchez G, Villalba Y, Angarita C, et al. Sistema General de Seguridad Social en Salud [Internet]. Bogotá, Colombia: CINETS; 2014 (consultado el 6 de diciembre del 2023). Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años; 135-337. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GP-C-Dislipidemi-completa.pdf>
23. 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, Diabetes y Metabolismo. 2020.7(1) 3-36.
24. Ruiz ÁJ, Vargas-Uricoechea H, Urina-Triana M, Román-González A, Isaza D, Etayo E, et al. Dyslipidaemias and their treatment in high complexity centres in Colombia. Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis. 2020 May 1;32(3):1–10.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0214916820300036?via%3Dihub>

25. Pavía-López AA, Alcocer-Gamba MA, Ruiz-Gastelum ED, Mayorga-Butrón JL, Roopa-Mehta, Díaz-Aragón FA, et al. Mexican clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of dyslipidemias and atherosclerotic cardiovascular disease. Arch Cardiol Mex. 2022;92:1–62. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35275904/>
26. Mercado Molina ED, Moreno Terán MV, Barrientos Suárez X, López Nuche M, Rodríguez Weber FL. Utilidad de los chequeos en la detección de hipertensión arterial, diabetes mellitus, hiperlipidemia, en una unidad de chequeo. Acta Médica Grupo Ángeles. 2024;22(1):40–43. Disponible en:<https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2024/am241h.pdf>
27. Núñez M, Hanco J, Alzamora B, Egusquiza M, Oliver P, Zambrano A, et al. Ministerio de Salud de Perú [Internet]. Lima, Perú: MINSA; 2017 (consultado el 6 de diciembre del 2023). Guía de práctica clínica para diagnóstico, manejo y control de dislipidemia, complicaciones renales y oculares en personas con diabetes mellitus tipo 2; 16-43. Disponible en:<https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/2198503/Gu%C3%ADa.pdf?v=163233189>
28. Jara J, Maiz A, Abufhele A, Rigotti A, Fernández M, Cuevas A, et al. Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes [Internet]. Chile: 2018 (consultado el 6 de diciembre del 2023). Orientación técnica dislipidemias; 13-61. Disponible en:<https://soched.cl/guias/Dislipidemias-MINSAL-Chile-2018.pdf>
29. Victoria Díaz-franco M, Díaz S, Hernández Carrasco K, Peña Curinao B, Sandoval Urrea J, Silva Montecinos J, et al. Relación entre síndrome metabólico, enfermedades metabólicas e hipoacusia: una revisión sistemática con metaanálisis Association between Metabolic Syndrome and Risk of Hearing Loss: a Systematic Review and Meta-analysis. Disponible en:<https://www.revistamedicadechile.cl/index.php/rmedica/article/view/10269>

30. Comments on the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. Rev Esp Cardiol. 2020 May 1;73(5):348–353. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300893219305482?via%3Dihub>
31. Gallone G, Elia E, Bruno F, Angelini F, Franchin L, Bocchino PP, et al. Impact of lipid-lowering therapies on cardiovascular outcomes according to coronary artery calcium score. A systematic review and meta-analysis. Rev Esp Cardiol. 2022 Jun 1;75(6):506–514. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-impacto-tratamientos-hipolipemiantes-resultados-cardiovasculares-articulo-S0300893221003572>
32. Stone N, Robinson J, Lichtenstein A, Bairey C, Blum C, Eckel R, et al. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. J Am Coll Cardiol [internet]. 2013 (citado el 29 de abril del 2024); 1(63):s1-s45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24239923/>
33. Escamilla Núñez MC, Castro-Porras L, Romero-Martínez M, Zárate-Rojas E, Rojas-Martínez R. Screening, previous diagnosis, and treatment of chronic non-communicable diseases in Mexican adults. Ensanut 2022. Salud Publica Mex. 2023;65. Disponible en: <https://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/14726>
34. Guamán Chipantiza MA, Cruz Hidalgo PA. Abordaje nutricional en el síndrome metabólico: Un estudio de revisión. Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar. 2023 May 12;7(2):7130–7161. Disponible en: <https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/5856>
35. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 (consultado el 6 de diciembre del 2023). Disponible en: [Cada movimiento cuenta para mejorar la salud – dice la OMS \(who.int\)](https://www.who.int)

36. Iatan I, Huang K, Vikulova D, Ranjan S, Brunham LR. Association of a Low-Carbohydrate High-Fat Diet With Plasma Lipid Levels and Cardiovascular Risk. *JACC: Advances*. 2024 Jun 1;3(6). Disponible en: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacadv.2024.100924>
37. Pérez-Martínez P, Ros E, Pedro-Botet J, Civeira F, Pascual V, Garcés C, et al. Functional foods and nutraceuticals in the treatment of hypercholesterolemia: Statement of the Spanish Society of Arteriosclerosis 2023. *Clinica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2023 Sep 1;35(5):248–261. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0214916823000098?via%3Dihub>
38. Carrero C, Navarro E, Lastre G, Oróstegui M, González G, Sucerkuia A, et al. Dislipidemia como factor de riesgo cardiovascular: uso de probióticos en la terapéutica nutricional. *AVFT*. 2020; 39(1): 1-14.
39. Arroyo F, Romero A, López G. Dislipemias en edad pediátrica. *Protoc diagn ter pediatr* [Internet]. 2019 (consultado el 23 de enero del 2024); 1: 1-15. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/08\\_dislipemias.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/08_dislipemias.pdf)
40. Arvanitis M, Lowenstein CJ. Dyslipidemia. *Ann Intern Med*. 2023 Jun 1;176(6):ITC81–96. Disponible en: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/AITC202306200#:~:text=Dyslipidemia%20is%20an%20important%20risk,weight%2C%20and%20abstinence%20from%20smoking>.
41. Díaz Aragón A, Fernández Barros C, Enciso Muñoz J, Ceballos Reyes G, Gutiérrez Salmeán G, León Hernández F, et al. Posicionamiento en torno al diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. *Rev Mex Cardiol*. 2018; 29 (s3): 148-168.
42. Halawani A, Saad A, Abdullah D, Ahmed A, Munahi A, Ghazi A, Mohammed F, et al. Diagnosis and Management of Dyslipidemia. *Arch Pharma Pract*. 2019; 10(4): 1-4.

43. Candás Estébanez B, Pocoví Mieras M, Romero Román C, Vella Ramírez JC, Esteban Salán M, Castro Castro MJ, et al. Estrategia para el diagnóstico de las dislipidemias. Recomendación 2018. Revista del Laboratorio Clínico. 2019 Oct;12(4):21–33. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/332772741\\_Estrategia\\_para\\_el\\_diagnostico\\_o\\_de\\_las\\_dislipidemias\\_Recomendacion\\_2018](https://www.researchgate.net/publication/332772741_Estrategia_para_el_diagnostico_o_de_las_dislipidemias_Recomendacion_2018)
44. Arrobas Velilla T, Guijarro C, Campuzano Ruiz R, Rodríguez Piñero M, Valderrama Marcos JF, Pérez Pérez A, et al. Consensus document for lipid profile determination and reporting in Spanish clinical laboratories. What parameters should be included in a basic lipid profile? Nefrologia. 2023 Jul 1;43(4):474–483. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211699523000280?via%3DiHub>
45. Guzmán A, Navarro E, Obando L, Pacheco J, Quirós K, Vásquez L, et al. Efectividad de las intervenciones para revertir el diagnóstico del síndrome metabólico: actualización de un metaanálisis de comparación mixta de tratamientos. biomédica [Internet]. 2019 [citado 02 de febrero de 2024];39(4):647-62. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/4684>
46. Alejandro Rivero Truit F, Victoria Pérez Rivero D. Artículo Original Intervención educativa para la prevención de complicaciones en pacientes con dislipidemia Educational intervention for the prevention of complications in patients with dyslipidemia [Internet]. Available from: <https://orcid.org/0000-0002-4498-7690>
47. Bahiru E, Hsiao R, Phillipson D, Watson KE. Mechanisms and Treatment of Dyslipidemia in Diabetes. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01455-w>

48. Carbayo-Herencia EP, Carbayo-Herencia JA. Las actuales guías en el manejo de las dislipidemias europeas y estadounidenses no están de acuerdo en sus objetivos y recomendaciones. JONNPR. 2021; 6(7): 898-925. DOI: 10.19230/jonnpr.4051
49. Wong Johens J. Estudio comparativo del tratamiento farmacológico de las dislipidemias con estatinas (atorvastatina y rosuvastatina) junto a la terapia coadyuvante con el anticuerpo monoclonal (evolcumab) respecto al nivel de reducción de colesterol y el posible efecto cardioprotector [Tesis de licenciatura en Farmacia]. San José, Costa Rica: Universidad Internacional de las Américas; 2018.
50. Rodríguez Escobedo R, González Martínez S, Díaz Naya L, Suárez Gutiérrez L, Fernández Morera JL, Riestra Fernández M, et al. Real-life efficacy and safety of PCSK9 inhibitors treatment: Experience in three hospitals in Asturias. Semergen. 2021 Sep 1;47(6):369–75. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1138359321001246?via%3Dihub>
51. Zhan S, Tang M, Liu F, Xia P, Shu M, Wu X. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018 (consultado el 23 de enero del 2024); 11(1). DOI: 10.1002/14651858.CD012502.pub2.
52. Parra G, Lindarte H, Rubio A. Respuesta supraóptima a los inhibidores de PCSK-9: ¿es obligatorio darlos cada 2 semanas? A propósito de un caso. Revista colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. 2020.7(1) 1-3.
53. Iglesias-Gil C, Estévez-Cid F, González-Barbeito M, Barge-Caballero E, Cuenca-Castillo JJ. Minimally invasive approach for biventricular assist device with centrifugal pump: first experience in Spain. Rev Esp Cardiol. 2020 Jun 1;73(6):512–3. Disponible

en:<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300893219306128?via%3Dihub>

54. Masana L, López Miranda J, Civeira F, Reinares L, Guijarro C, Plana N, et al. Clinical profile of patients treated with evolocumab in lipid/internal medicine units of Spain. Observational study (RETOSS-IMU). *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis*. 2020 Sep 1;32(5):183–192. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0214916820300243?via%3Dihub>
55. Patti G, Spinoni EG, Grisafi L, Mehran R, Mennuni M. Safety and efficacy of very low LDL-cholesterol intensive lowering: A meta-Analysis and meta-regression of randomized trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2023 Mar 1;9(2):138–147. Disponible en: <https://academic.oup.com/ehjcvp/article/9/2/138/6697756>
56. Palacio-Portilla EJ, Roquer J, Amaro S, Arenillas JF, Ayo-Martín O, Castellanos M, et al. Dyslipidemias and stroke prevention: recommendations of the Study Group of Cerebrovascular Diseases of the Spanish Society of Neurology. *Neurologia*. 2022 Jan 1;37(1):61–72. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485320302991?via%3Dihub>
57. Quiroga B, Muñoz Ramos P, Álvarez Chiva V. Efectividad y seguridad del uso de inhibidores de PCSK9 en el tratamiento de la dislipidemia en el paciente con insuficiencia renal. *Nefrología*. 2020 Sep;40(5):499–505. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211699520300825?via%3Dihub>
58. Tarantino N, Santoro F, Correale M, De Gennaro L, Romano S, Di Biase M, et al. Fenofibrate and Dyslipidemia: Still a Place in Therapy? *Drugs*. 2018 Sep

1;78(13):1289–1296.

Disponible

en:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-018-0965-8>

59. Nerio Hernández L. Tratamiento farmacológico de dislipidemia en enfermedad cardiovascular basado en la evidencia [Tesis de especialista en Medicina Interna]. San Salvador; El Salvador: Universidad de El Salvador, 2020.

## cAPITULO 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	Resultados y conclusiones
Jiménez E, Tortós J, Vinocour M, Ángulo J, Jiménez M, del Río L, et al / 2004.	7	Guías para la detección, el diagnóstico y el tratamiento de las dislipidemias para el primer nivel de atención.	Revisión bibliográfica.	5	NA	El presente trabajo hace una asociación entre la evidencia disponible y la estructura institucional, con el propósito de desarrollar acciones a favor de la disminución de la	El objetivo de la guía se basó en brindar al médico costarricense la forma de detección, el manejo y recomendaciones de la alteración del colesterol sérico y sus clasificaciones.

						morbimortalidad por enfermedad cardiovascular.	
Trejos M / 2014	17	Análisis de situación de salud Costa Rica.	Estudio transversal	4	Población costarricense con infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares entre el 2010-2012.	Análisis del perfil de morbilidad y mortalidad de la población para determinar el perfil epidemiológico de costa rica.	Se determina la alta prevalencia de infarto agudo a miocardio y el aumento de eventos cerebrovasculares en la población costarricense, así como sus principales factores de riesgo.
Ministerio de Salud / 2022	18	Fallecimientos por infarto agudo de miocardio, aumentaron en un 11% durante el año 2022.	Estudio transversal	4	Tasa de fallecimientos en los años 2021-2022 por infarto agudo del miocardio en Costa Rica.	La Dirección de Vigilancia de la Salud, publicó el informe epidemiológico sobre los fallecimientos por infarto agudo de	Se evidenció un aumento en la tasa de fallecimientos por infarto agudo del miocardio en Costa Rica, la misma fue de 1928 en el 2021 y en el 2022 llegó a 2144 muertes.

						durante el año 2021 y 2022.	
González R / <i>Revista Medicina Legal de Costa Rica</i> / 2023	19	Prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles en las personas privadas de la libertad en Costa Rica.	Estudio transversal	4	Se comparan 3 poblaciones: la población penal de la Unidad de Atención Integral 20 de diciembre, la población penitenciaria nacional y la población total costarricense.	Mediante un estudio cuantitativo, descriptivo y de corte transversal se realiza una comparación entre la población penal de la Unidad de Atención Integral 20 de diciembre y la población penal total costarricense.	Se concluye que tanto en la población costarricense general y la población penitenciaria presentan alta prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles, asociado al mal control de sus factores de riesgo.
Caja Costarricense del Seguro Social / 2019	20	Auditoría de carácter especial referente a la	Estudio transversal	4	Pacientes con hipertensión arterial, diabetes mellitus y	El estudio comprende la revisión y análisis de actividades en	El presente estudio evidencia que, a nivel institucional, existen

		atención de pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles en el área de salud de golfito; buenos aires; liberia, bagaces, y cañas			dislipidemia, de las Área de Salud de: Golfito, Buenos Aires, Liberia, Bagaces, y Centro de Atención Integral en Salud de Cañas	las distintas áreas de salud, relacionadas con el control, cobertura y la implementación del Programa de intervención multidisciplinaria para la atención y enseñanza de las enfermedades crónicas no transmisibles.	debilidades en lo que corresponde a la cobertura que se brinda a las enfermedades crónicas no transmisibles, situación que no garantiza el desarrollo de principios como: eficiencia, eficacia y equidad. Por lo que existen oportunidades de mejora relacionadas con el abordaje, tratamiento y control en estas enfermedades.
Pérez R / Caja Costarricense del Seguro Social / 2023	21	Comunicación sobre la inclusión a la LOM de	Revisión bibliográfica	5	NA	El Comité Central de Farmacoterapia en Sesión 2022-44 y Sesión 2022-47 acordó incluir	La rosuvastatina 10 mg se incluye a la lista de medicamentos de la CCSS, y se puntualizan

		rosuvastatina 10 mg tableta				en al Lista Oficial de Medicamentos a la rosuvastatina 10 mg.	los casos para su prescripción.
Muñoz O, García Á, Arteaga J, Sánchez G, Villalba Y, Angarita C, et al / CINETS / 2014	22	Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años.	Revisión sistemática y metaanálisis	1	NA	Se trata de una investigación integradora ejecutada para desarrollar recomendaciones basadas en evidencia aplicable en el sistema de salud colombiano.	Para facilitar la toma de decisiones, en la prevención, detección, manejo y seguimiento, se publican una serie de recomendaciones, para la población colombiana.
Vargas H, Ruiz AJ, Gómez E, Román A, Castillo	23	Recomendacio nes del panel de expertos sobre	Revisión sistemática y metaanálisis	1	NA	Recomendaciones del panel de expertos sobre la	Recomendaciones con el objetivo de establecer un método de consulta

J, Merchán A, et al / Revista colombiana de Endocrinología y diabetes y metabolismo.		la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en la población adulta.				fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en la población adulta, en base a la revisión de artículos y evidencia científica.	fácil y práctico en el abordaje de las dislipidemias en la población adulta.
Ruiz Á, Vargas H, Urina M, Román A, Isaza D, Etayo E, et al / Sociedad Española de Arteriosclerosis / 2020	24	Las dislipidemias y su tratamiento en centros de alta complejidad en Colombia.	Estudio transversal	4	461 pacientes con diagnóstico de dislipidemia.	Analizar la frecuencia de comorbilidades, uso de estatinas y otros hipolipemiantes, su intolerancia y las metas de LDL en pacientes colombianos.	Gran número de pacientes fuera de metas, lo que repercute en su RCV, por lo que se indica un aumento en dosis de estatinas o añadiendo nuevos fármacos.

Pavía A, Alcocer M, Ruiz E, Mayorga J, Díaz F, Aldrete J / Arch Cardiol Mex / 2022	25	Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica	Revisión sistemática y metaanálisis	1	NA	Identificar la mejor evidencia disponible en revisiones sistemáticas y generar recomendaciones clínicas.	Formular 23 preguntas en modo de recomendaciones abaladas por la mejor evidencia disponible para mejorar la toma de decisiones clínicas.
Mercado E, Moreno M, Barrientos X, López M, Leopoldo F / Acta Med GA / 2024	26	Utilidad de los chequeos en la detección de hipertensión arterial, diabetes mellitus, hiperlipidemia, en una unidad de chequeo.	Estudio de cohorte retrospectivo	2	Revisión de 6755 expedientes clínicos..	Análisis de expedientes clínicos entre el periodo enero 2021 – Diciembre 2022 de la Clínica de Diagnóstico del Hospital Ángeles Pedregal.	Importancia de las clínicas de diagnósticos para la detección oportuna de enfermedades crónico-degenerativas y así tomar medidas preventivas a tiempo.

Núñez M, Hanco J, Alzamora B, Egusquiza M, Oliver P, Zambrano A, et al / 2017	27	Guía de práctica clínica para diagnóstico, manejo y control de dislipidemia, complicaciones renales y oculares en personas con diabetes mellitus tipo 2.	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión bibliográfica con el fin de establecer los criterios técnicos para el diagnóstico y tratamiento de la dislipidemia y sus complicaciones.	Generar recomendaciones para la utilización clínica en el manejo integral de las dislipidemias.
Jara J, Maiz A, Abufhele A, Rigotti A, Fernández M, Cuevas A, et al / 2018	28	Orientación técnica dislipidemias	Revisión sistemática y metaanálisis	1	NA	Revisión de la literatura y de las diferentes guías de práctica clínica internacionales más recientes	Formular recomendaciones para los profesionales de la salud en el manejo integral de las dislipidemias.

Díaz V, Díaz S, Hernández K, Peña B, Sandoval J, Silva J, et al / Rev Med Chile / 2023	29	Relación entre síndrome metabólico, enfermedades metabólicas e hipoacusia: una revisión sistemática con metaanálisis	Revisión sistemática y metaanálisis	1	NA	Se realizaron búsquedas en tres navegadores para la selección de 28 estudios que presenten relación entre la hipoacusia y las diversas enfermedades crónicas.	Los resultados sugieren que tanto el síndrome metabólico como algunas enfermedades como obesidad, diabetes e hipertensión podrían asociarse con el riesgo de hipoacusia.
Mach F, Baigent C, Catapano A, Koskinas K, Casula M, Badimon L, et al / Rev Esp Cardiol / 2020	30	Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular	Revisión sistemática y metaanálisis	1	NA	Revisión exhaustiva de evidencia publicada sobre dislipidemias para general recomendaciones sobre una opción terapéutica en particular.	reunir y evaluar toda la evidencia relevante disponible durante el proceso de elaboración Brindar recomendaciones sobre el abordaje de dislipidemias para colaborar con los médicos a seleccionar la

							mejor estrategia de tratamiento.
Gallonea G, Eliaa E, Brunoa F, Angelinia F, Franchina L, Bocchino P, et al / Rev Esp Cardiol / 2022	31	Impacto de los tratamientos hipolipemiantes en los resultados cardiovasculares según la puntuación de calcio coronario.	Revisión sistémica y metaanálisis	1	NA	Revisión bases de datos Medline, Embase y Cochrane	Individuos sin ECVA previa, una puntuación de calcio arterial coronario >100 identifica a los sujetos con mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento hipolipemiente, mientras que un calcio arterial coronario indetectable indica ausencia de beneficio
Stone N, Robinson J, Lichtenstein A, Bairey N, Blum C, Eckel R, et al / 2013	32	ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce	Revisión sistémica y metaanálisis	1	NA	Revisión de estudios controlados aleatorizados en relación con ASCVD .	Formulación de recomendación para el gremio médico con el fin de brindar un abordaje global de dislipidemias.

		Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults					
Escamilla M, Castro L, Romero M, Zárate E, Rojas R / 2022	33	Detección, diagnóstico previo y tratamiento de enfermedades crónicas no transmisibles en adultos mexicanos.	Estudio transversal	4	11 895 adultos mexicanos.	Análisis de cuestionarios de Ensanut, realizado entre agosto-diciembre 2022.	Importancia de realizar pruebas de tamizajes para enfermedades crónicas no transmisibles y la adecuada identificación de factores de riesgo cardiovasculares.
Guamán M, Cruz P /	34	Abordaje nutricional en el síndrome metabólico: Un estudio de revisión.	Revisión bibliográfica	5	NA	Se realizó búsquedas bibliográficas en PubMed, MDPI, Dialnet y Google Scholar en el periodo del 15 de noviembre 2022	Evidencia los óptimos resultados de los parámetros del Síndrome Metabólico con un adecuado abordaje nutricional y actividad física.

						al 25 de febrero 2023.	
Organización Mundial de la Salud / 2020	35	Cada movimiento cuenta para mejorar la salud.	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión bibliográfica sobre beneficio de actividad física.	Generar recomendaciones sobre actividad física y hábitos sedentarios.
Iatan I, Huang K, Vikulova D, Ranjan S, Brunham L / ACC/ 2024	36	Association of a Low-Carbohydrate High-Fat Diet With Plasma Lipid Levels and Cardiovascular Risk.	Estudio de cohorte retrospectivo	2	502.546 participantes entre 40-69 años, del 13 de marzo 2006 al 1 de octubre 2010, con seguimiento continuo	Análisis de datos recopilados por medio de encuestas tomando en cuenta los estilos dietéticos estándar y dietas bajas en carbohidratos y altas en grasas y su repercusión en el perfil lipídico y eventos	Dieta baja en carbohidratos se asoció con mayores niveles de LDL y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos.

						cardiovasculares adversos mayores.	
Pérez P, Ros E, Botet J, Civeira F, Pascual V, Garcés C, et al / SEA / 2023	37	Alimentos funcionales y nutracéuticos en el tratamiento de la hipercolesterol emia.	Revisión bibliográfica	5	NA	Recopilación de la información disponible asociada a alimentos con efecto hipolipemiente.	Recomendar a los médicos y a la población general la utilidad en eficacia y sus posibles beneficios y limitaciones de estos alimentos.
Carrero C, Navarro E, Lastre G, Oróstegui M, González G, Sucerquia A, et al / AVFT / 2020	38	Dislipidemia como factor de riesgo cardiovascular: uso de probióticos en la terapéutica nutricional.	Revisión bibliográfica	5	NA	Análisis de 135 artículos publicados en 1965 y 2020, en el periodo comprendido entre febrero 2019 y febrero 2020.	Suplementación con probióticos podría tomarse como una nueva terapia para el tratamiento de hipercolesterolemia.

Arroyo F, Romero A, López G / AEPED / 2019	39	Dislipemias en edad pediátrica.	Revisión bibliográfica	5	NA	Importancia de la formación aterosclerótica a temprana edad.	Recomendaciones para la detección oportuna y abordaje en población pediátrica para disminución de enfermedades ateroscleróticas.
Kopin L / ACP / 2023	40	Annals of internal medicine in the clinic dislipidemia.	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión de literatura relacionada a detección, evaluación clínica y tratamiento de dislipidemias.	Recomendaciones para el abordaje integral de trastornos lipídicos para médicos de primer nivel de atención.
Díaz A, Fernández C, Enciso J, Ceballos G, Gutiérrez G, León F, et al / Rev Mex Cardiol / 2018	41	Posicionamiento en torno al diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias.	Revisión bibliográfica	5	NA	Análisis de protocolos sobre diagnóstico y tratamiento de trastornos lipídicos.	Emitir opiniones basadas en la experiencia de sobre temas puntuales del diagnóstico y tratamiento que afectan

							a la población mexicana.
Halawani A, Alahmari Z, Asiri D, Albraheem A, Alsubaie A, Alqurashi A, et al / Arch Pharma Pract / 2019	42	Diagnosis and management of Dyslipidemia	Revisión bibliográfica	5	NA	Investigar en base de datos PubMed para la selección de artículos actualizados relacionados con dislipidemia.	Promover la información actualizada sobre detección, diagnóstico y el tratamiento de la dislipidemia
Candás B, Pocoví M, Romero C, Vella J, Salán M, Castro M, et al / Rev Lab Clin / 2019	43	Estrategia para el diagnóstico de las dislipidemias.	Revisión bibliográfica	5	NA	Amplia revisión bibliográfica con énfasis en detección de dislipidemias.	Formular algoritmos sencillos y prácticos para un diagnóstico oportuno de las dislipidemias y de fácil acceso para el sector salud.
Arrobas T, Guijarro C, Campuzano R, Rodríguez M, Valderrama J,	44	Documento de consenso para la determinación e informe del	Revisión bibliográfica	5	NA	Elaborado con una revisión de literatura y experiencia de autores.	Recomendaciones consensuadas para realizar unificación de criterios para manejo de dislipidemias,

Pérez A, et al / 2023		perfil lipídico en laboratorios clínicos españoles ¿Qué parámetros debe incluir un perfil lipídico básico?					principalmente valores del perfil lipídico.
Guzmán A, Navarro E, Obando L, Pacheco J, Quirós K, Vásquez L, et al / 2019	45	Efectividad de las intervenciones para revertir el diagnóstico del síndrome metabólico: actualización de un metaanálisis de comparación mixta de tratamientos.	Revisión sistémica y metaanálisis	1	NA	Actualización por medio de búsqueda en base de datos Embase y Medline.	Estrategias basadas en la dieta y la actividad física, tuvieron una mayor probabilidad de ser más efectivas para revertir el diagnóstico de síndrome metabólico

Rivero F, Pérez V / Rev Med Electrón / 2019	46	Intervención educativa para la prevención de complicaciones en pacientes con dislipidemia	Estudio transversal	4	234 pacientes adultos con dislipidemia atendidos en la Unidad de Salud Oziel Montecristo.	Participantes fueron sometidos a una encuesta antes y después de recibir acciones educativas sobre estilos de vida saludable.	Educar e incentivar a pacientes sobre la importancia de practicar estilos de vida saludables, que disminuyan el riesgo de eventos cardiovasculares.
Bahiru E, Hsiao R, Phillipson D, Watson K / Curr Cardiol Rep / 2021	47	Mechanisms and Treatment of Dyslipidemia in Diabetes.	Revisión bibliográfica	5	NA	Análisis de bibliografía sobre las mejores opciones farmacológicas y sus mecanismos.	La reducción del LDL es la piedra angular del tratamiento de la dislipemia diabética debido a los sólidos datos clínicos que demuestran su beneficio, y el tratamiento con estatinas es el pilar.
Carbayo E, Carbayo J / 2021	48	Las actuales guías en el	Revisión bibliográfica	5	NA	Comparación entre Guía	Ambas guías dan un manejo basado en

		manejo de las dislipidemias europeas y estadounidenses no están de acuerdo en sus objetivos y recomendaciones				europea 2011 y americana 2013.	evidencia, sin embargo se concluye que en la región es más favorable la aplicación de las guías europeas para el manejo de dislipidemias.
Wong J / 2018	49	Estudio comparativo del tratamiento farmacológico de las dislipidemias con estatinas (atorvastatina y rosuvastatina) junto a la terapia coadyuvante	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión de un total de 15 artículos comprendidos entre el 2008 y el 2018.	Se evidenció la efectividad hipolipemiente de las estatinas, y un efecto mayor de la reducción del LDL con terapias modernas con los IPCSK9; de igual manera el efecto positivo cardioprotector de ambos grupos de fármacos.

		con el anticuerpo monoclonal (evolcumab) respecto al nivel de reducción de colesterol y el posible efecto cardioprotector .					
Rodríguez R, González S, Díaz L, Suárez L, Fernández J, Riestra M, et al / SEMERGEN / 2021	50	Efectividad y seguridad del tratamiento con iPCSK9 en vida real: experiencia de tres hospitales asturianos.	Estudio de cohorte retrospectivo	2	98 pacientes de tres centros hospitalarios en Asturias.	Se revisaron los pacientes en tratamiento con IPCSK9 en tres centros hospitalarios de Asturias, y su respectivo análisis con cambios en el perfil lipídico y	Se observó una disminución significativa del CT, sin cambios significativos en el HDL y TG. El 96% de los pacientes no presentaron efectos adversos.

						sus efectos adversos.	
Zhan S, Tang M, Liu F, Xia P, Shu M, Wu X / 2018	51	Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events.	Revisión sistémica y metaanálisis	1	23 499 participantes al azar >18 años de edad, con o sin enfermedades cardiovasculares establecidas.	Búsqueda de artículos en Central, MedLine, Embase y en Web of Science el 27 de junio de 2018; y en dos plataformas de registros de ensayos clínicos el 11 de julio de 2018.	Se determinó el efecto beneficioso cardiovascular del ezetimibe incluye la reducción del LDL, CT y TG, y así mismo su efecto beneficioso para las variables de enfermedades cardiovasculares.
Parra G, Lindarte H, Rubio A / Revista colombiana de endocrinología y diabetes	52	Respuesta supraóptima a los inhibidores de PCSK-9: ¿es obligatorio darlos cada 2 semanas? A	Estudio de cohortes prospectivas	2	Paciente masculino de 67 años con dislipidemia mixta refractaria a tratamiento y un RCV 44% a 10 años.	Se estudió el efecto de la administración del evolocumab a 120 mg/ 2 semanas.	Se observó una disminución del >50% en el LDL, así mismo de su CT y TG a las 2 semanas post tratamiento, inclusive la

metabolismo / 2020		propósito de un caso.					disminución continuó pese a espaciar las dosis.
Barrios V, Escobar C, Arrarte V, Roldán C / Rev Esp Cardiol / 2020	53	Primer registro nacional de evolocumab en la práctica clínica en unidades de cardiología en España.	Revisión bibliográfica	5	NA	Se efectuó una revisión sobre el estudio Retoss-Cardio.	Evidencia de reducción significativa de concentraciones de LDL con terapia de IPCSK9 (Evolocumab)
Masana L, López J, Civeira F, Reinares L, Guijarro C, Plana N, et al / Clin Investig Arterioscler / 2020	54	Clinical profile of patients treated with evolocumab in lipid/internal medicine units of Spain. Observational study (RETOSS-IMU).	Estudio de cohorte retrospectivo	2	Revisión de 136 historias clínicas de pacientes que iniciaron tratamiento con evolocumab, entre febrero 2016 y julio 2017 en 20 Unidades de Medicina en España	Evolución de los perfiles lipídicos entre 12 semanas antes y 12 ± 4 semanas después del inicio de evolocumab a 140 mg/ 2 semanas	El tratamiento con evolocumab en la práctica clínica redujo los niveles de LDL en un 55% a las 2 semanas; inclusive se demostró un reducción de hasta un 60% de LDL a las 12 semanas del tratamiento.

Patti G, Guido E, Grisafi L, Mehran R, Mennuni M / European Heart Journal / 2023	55	Safety and efficacy of very low LDL-cholesterol intensive lowering: a meta-analysis and meta-regression of randomized trials.	Revisión sistémica y metaanálisis	1	Se incluyeron 38.427 pacientes en el grupo de LDL muy bajo frente a 70.668 en el grupo de control, en un periodo de seguimiento de 28,8 meses.	Se buscaron ensayos aleatorios con resultados clínicos de tratamientos hipolipemiantes intensivos que redujeran el LDL <40 mg/dL versus un grupo control con niveles más altos de LDL.	El estudio evidenció que los niveles muy bajos de LDL en tratamientos intensivos no están asociados con efectos secundarios y mantienen la seguridad cardiovascular.
Palacio E, Roquer J, Amaro S, Arenillas J, Ayo O, Castellanos M, et al / SEN / 2022	56	Dislipidemias y prevención del ictus: recomendaciones del Grupo de Estudio de Enfermedades	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión de artículos en base de datos de Pubmed.	En prevención primaria se recomienda determinar el RCV con el fin de definir los objetivos de LDL. En prevención secundaria tras ictus de origen

		Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología					aterotrombótico la meta de LDL <55 mg/dl, mientras que en ictus isquémicos los objetivos de LDL van según el RCV.
Quiroga B, Muñoz P, Álvarez V / Revista de la Sociedad Española de Nefrología / 2020	57	Efectividad y seguridad del uso de inhibidores de PCSK9 en el tratamiento de la dislipidemia en el paciente con insuficiencia renal.	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión de guías europeas de cardiología y aterosclerosis.	El uso de IPCSK9 en pacientes con enfermedad renal es seguro y eficaz en la mejoría del perfil lipídico.
Tarantino N, Santoro F, Correale M, De Gennaro L,	58	Fenofibrate and dyslipidemia: Still a place in therapy?	Revisión bibliográfica	5	NA	Búsqueda de evidencia actual del fenofibrato	La eficacia terapéutica del fenofibrato se limita a poblaciones específicas, lo que los

Romano S, Di Biase M / 2018						como tratamiento hipolipemiante.	médicos deben buscar activamente como medida de control.
Nerio L / 2020	59	Tratamiento farmacológico de dislipidemia en enfermedad cardiovascular basado en la evidencia.	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión de protocolos sobre el abordaje de dislipidemias basado en la evidencia.	El adecuado manejo de las dislipidemias como riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares, representa una estrategia primordial para evitar las comorbilidades.

