

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO



“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 sometida a la consideración de la Comisión del Programa  
de Estudios de Posgrado de Medicina Interna para  
optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna

MELISSA SANDOVAL CERDAS

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2016

### **Dedicatoria**

A mis padres, esposo y hermanos, quienes con su apoyo, paciencia, comprensión, amor y fuerza han logrado acompañarme durante este bello, sacrificado y difícil camino de vida durante mi formación profesional, el cual gracias a todos ellos he logrado con éxito.

## **Agradecimientos**

A Dios por brindarme todas las herramientas, la fe, las fuerzas y la sabiduría para lograr alcanzar todos mis propósitos.

A mi familia, quien ha sido mi apoyo incondicional y un pilar fundamental en mi desarrollo personal y profesional.

A mis compañeros de residencia, quienes durante cuatro años han compartido conmigo buenos y malos momentos, tristezas y alegrías, convirtiéndonos más allá de un grupo de profesionales en formación, en una verdadera familia.

A mis profesores, en especial a mi tutor de tesis de graduación, que han logrado infundir en mi no solo los fundamentos del conocimiento, sino del pensamiento crítico y la responsabilidad de velar por nuestros pacientes integralmente.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina Interna de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de *Especialista en Medicina Interna* ”

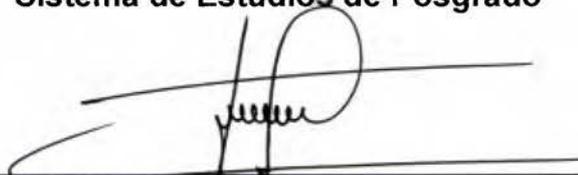


---

Dr. Eduardo Fiedler Velásquez

**Coordinador Local**

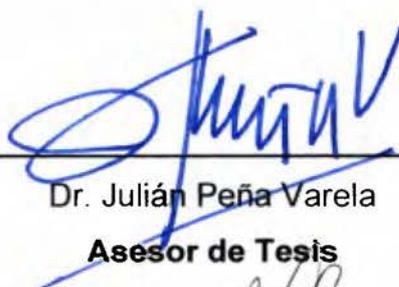
**Sistema de Estudios de Posgrado**



---

Dr. Juvén Quintanilla Gallo

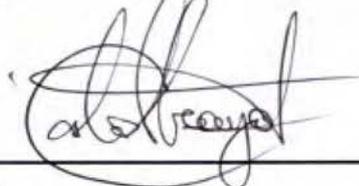
**Tutor de Tesis**



---

Dr. Julián Peña Varela

**Asesor de Tesis**

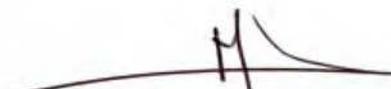


---

Dr. Carlos Araya Fonseca

**Coordinador Nacional**

**Programa de Posgrado en Medicina Interna**



---

Melissa Sandoval Cerdas

**Candidato**

## TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	1
Estudios preliminares .....	5
ANTECEDENTES .....	7
EPIDEMIOLOGÍA.....	8
METABOLISMO DE LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS .....	11
Lipoproteínas plasmáticas.....	11
Absorción grasa de la dieta, secreción de quilomicrones y formación de VLDL.....	12
Formación y destino de los remanentes de lipoproteínas.....	13
Catabolismo de LDL.....	14
Metabolismo de HDL.....	15
DEFINICIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE TRASTORNOS DE LÍPIDOS .....	16
HIPERLIPIDEMIA ATEROGÉNICA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.....	18
Aterogenicidad de la hipercolesterolemia.....	18
HDL-C y triglicéridos en la evaluación del riesgo de enfermedad coronaria.....	20
HIPERTRIGLICERIDEMIA COMO CAUSA DE PANCREATITIS AGUDA.....	22
DIRECTRICES DE LA SOCIEDAD DE ENDOCRINOLOGÍA PARA EVALUACION Y TRATAMIENTO DE HIPERTRIGLICERIDEMIA 2012 .....	23
Diagnóstico y definiciones.....	23
Causas de elevación de triglicéridos primarias y secundarias .....	25
Manejo de la Hipertrigliceridemia .....	26
DIRECTRICES DEL COLEGIO AMERICANO DE CARDIOLOGÍA Y ASOCIACION AMERICANA DEL CORAZÓN PARA TRATAMIENTO DEL COLESTEROL SANGUÍNEO PARA REDUCCIÓN DEL RIESGO ATEROESCLERÓTICO CARDIOVASCULAR EN ADULTOS 2013.....	29
Panorama general del desarrollo de las recomendaciones .....	29
Inicio de terapia con estatinas .....	30
Evidencia de utilizar metas para LDL-C y no HDL-C en prevención secundaria de EACV .....	31
Evidencia de utilizar metas para LDL-C y no HDL-C en prevención primaria de EACV.....	32
Intensidad de la terapia con estatinas en prevención primaria y secundaria.....	32
Prevención primaria en individuos >21 años con LDL-C > o = 190mg/dl.....	33
Prevención primaria en individuos con Diabetes Mellitus .....	34
Prevención primaria en individuos sin diabetes y con LDL-C 70 - 189mg/dl.....	34
Optimización de la terapia estatínica .....	35
DIRECTRICES DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE CARDIOLOGÍA Y LA SOCIEDAD EUROPEA DE ATEROESCLEROSIS PARA MANEJO DE DISLIPIDEMIAS .....	36
Riesgo cardiovascular: determinación y niveles de riesgo .....	36
Estrategias de intervención basadas en riesgo CV.....	38
Evaluación de parámetros de laboratorio para lípidos y apolipoproteínas .....	40
Metas de tratamiento.....	41
Recomendaciones en estilo de vida para mejorar el perfil de lípidos plasmáticos .....	42
Fármacos para tratamiento de hipercolesterolemia.....	42
Fármacos para tratamiento de hipertrigliceridemia.....	43
TERAPIAS FARMACOLÓGICAS PARA CONTROL DE LÍPIDOS.....	46
Estatínicos .....	46
Derivados del ácido fíbrico: activadores de PPAR.....	50
Niacina .....	52
Ácidos grasos n- 3 polinsaturados.....	52
Ezetimibe.....	52
PROPÓSITO DEL ESTUDIO.....	54

1. Interrogante a estudiar .....	54
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>55</b>
Objetivo general .....	55
Objetivos específicos .....	55
<b>CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO</b> .....	<b>56</b>
<b>DISEÑO Y PROCEDIMIENTO</b> .....	<b>57</b>
1. Diseño del estudio y generación de los grupos de comparación .....	57
2. Descripción de los procedimientos aplicados a seres humanos .....	57
<b>CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS</b> .....	<b>58</b>
1. Método para el análisis de datos.....	59
2. Cálculo del tamaño muestra .....	59
<b>IDENTIFICACIÓN DE PARTICIPANTES, RECLUTAMIENTO Y CONSENTIMIENTO</b> .....	<b>60</b>
1. Método de identificación y reclutamiento.....	60
2. Protocolos paralelos .....	60
3. Competencia del participante .....	60
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>62</b>
Características demográficas y clínicas de la población en estudio.....	62
Riesgo cardiovascular, antropometría y tipo de dislipidemia de la población del estudio .....	66
Respuesta terapéutica obtenida en la población del estudio .....	72
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>91</b>
<b>LIMITACIONES</b> .....	<b>103</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>104</b>
<b>RECOMENDACIONES</b> .....	<b>107</b>

## RESUMEN

La enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de muerte prematura en Costa Rica anualmente, lo cual repercute en un aumento de costos, tanto a nivel de atención intrahospitalaria, como en incapacidad secundaria a éstos eventos.

Los trastornos de lípidos, tanto la hipertrigliceridemia como un factor de riesgo cardiovascular independiente, y la hipercolesterolemia como uno directo han sido identificados como importantes elementos en el desarrollo de síndrome metabólico y propiamente de aterosclerosis en los individuos.

El tratamiento de los trastornos lipídicos tiene una amplia gama de opciones terapéuticas, dentro de las cuales encontramos estatinas y fibratos como los principales grupos de fármacos utilizados en la práctica clínica. Para realizar un adecuado abordaje terapéutico se debe decidir en relación al cálculo de riesgo cardiovascular del individuo, iniciar tratamiento farmacológico con un solo fármaco, combinando dos tipos: implementar cambios en estilo de vida como terapia inicial o asociarlo como complemento a la terapia farmacológica para lograr la disminución deseada en el perfil de lípidos según los objetivos terapéuticos marcados.

El presente estudio se realizó para determinar mediante revisión retrospectiva de expedientes clínicos de la consulta externa del servicio de Medicina Interna y Endocrinología del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, el efecto hipolipemiante al utilizar ciprofibrato o fenofibrato en el tratamiento de hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta, para determinar su eficacia en alcanzar las metas terapéuticas planteadas que permitan obtener un beneficio disminuyendo complicaciones CV y pancreatitis aguda, los cuales son las principales consecuencias descritas en los pacientes que cursan con trastornos de lípidos.

## Lista de Cuadros

NUMERO	TITULO	PAGINA
1	Lipoproteínas séricas humanas.	12
2	Estimación del riesgo cardiovascular de los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados con fenofibrato o ciprofibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.	66
3	Valores promedio de presión arterial, peso, talla e IMC según momento de su valoración en los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados con fenofibrato o ciprofibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.	69
4	Comparación de los promedios del perfil lipídico en los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados con fenofibrato o ciprofibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.	70
5	Estudios complementarios previos a la prescripción de fenofibrato o ciprofibrato para el tratamiento de la dislipidemia en los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.	71
6	Características del tratamiento previo de la dislipidemia en los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados posteriormente con fenofibrato o ciprofibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.	73
7	Características del manejo no farmacológico asociado al tratamiento con fenofibrato o ciprofibrato en los pacientes con dislipidemia mixta e hipertrigliceridemia severa vistos en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.	76

8	Valores promedio de perfil lipídico según momento de su valoración en los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados con fenofibrato o ciprofibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.	77
9	Distribución de los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados con fenofibrato o ciprofibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG, de enero de 2004 a junio de 2016, de acuerdo a cifras del perfil lipídico.	79
10	Características del tratamiento con fenofibrato o ciprofibrato en los pacientes con hipertrigliceridemia severa vistos en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.	80
11	Características del tratamiento con fenofibrato o ciprofibrato en los pacientes con dislipidemia mixta vistos en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.	83
12	Comparación de los valores promedio del perfil lipídico entre el inicio y el final del seguimiento en los pacientes con dislipidemia mixta tratados con estatina y fibrato o solo fibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.	85
13	Comparación de los valores promedio del perfil lipídico al inicio y al final del seguimiento en los pacientes con dislipidemia mixta tratados con estatina y fibrato o solo fibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.	86
14	Comparación de los valores promedio del perfil lipídico entre el inicio y el final del seguimiento en los pacientes con dislipidemia mixta con alto riesgo cardiovascular según el Score Europeo o Framingham, tratados en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.	87

15	Distribución de los resultados de los estudios complementario en los pacientes con dislipidemia mixta con alto riesgo cardiovascular según el Score Europeo y que no alcanzaron las metas de LDL colesterol, tratados en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.	88
16	Comparación de los valores promedio del perfil lipídico al final del seguimiento en los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados con fenofibrato o ciprofibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.	89

## Lista de Tablas

NUMERO	TITULO	PAGINA
1	Criterios propuestos para diagnóstico clínico de niveles elevados de triglicéridos en condiciones de ayuno.	24
2	Causas de hipertrigliceridemia.	25
3	Estrategias de intervención en función del riesgo CV total y nivel de LDL-C.	38
4	Dosis de estatínicos (en mg) necesarios para lograr disminuciones en las concentraciones de colesterol de LDL, respecto a las cifras iniciales.	48
5	Variables del estudio.	58

## Lista de Gráficos

NUMERO	TITULO	PAGINA
1	Prevalencia de la dislipidemia diagnosticada en la población mayor de 20 años. Costa Rica 2010.	10
2	Distribución según grupo de edad de los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados con fenofibrato o ciprofibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.	63
3	Distribución del número de comorbilidades de los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados con fenofibrato o ciprofibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.	64
4	Distribución de las comorbilidades en los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados con fenofibrato o ciprofibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.	65
5	Riesgo cardiovascular según el Score Europeo en los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados con fenofibrato o ciprofibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.	68
6	Riesgo cardiovascular según Score Framingham 2008 en los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados con fenofibrato o ciprofibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.	68
7	Distribución del tratamiento previo en los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados con fenofibrato o ciprofibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.	74
8	Distribución del motivo de suspensión del tratamiento en los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados con fenofibrato o ciprofibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.	75

## Lista de Abreviaturas

ABI: Ankle - brachial index

ACAT - 2: acil - CoA: colesterol aciltransferasa - 2

ACC: American College of Cardiology

ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

AHA: American Heart Association

AHF: Antecedentes heredofamiliares

APNP: Antecedentes personales no patológicos

APP: Antecedente personal patológico

ASSIGN: Cardiovascular risk estimación model from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network

AVC: Accidente Vascular Cerebral

BIP: Bezafibrate Infarction Prevention

CAC: Calcio arterial coronario

CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social

CR: Costa Rica

CT: Colesterol total

CV: Cardiovascular

DHA: Ácido docosahexaenoico

dl: decilitro

DM: Diabetes Mellitus

DM-2: Diabetes Mellitus tipo 2

EAC: Enfermedad arterial coronaria

EACV: Enfermedad aterosclerótica cardiovascular

EAP: Enfermedad arterial periférica

EAS: European Atherosclerosis Society

ECV: Enfermedades cardiovasculares

EPA: Ácido eicosapentaenoico

ERC: Estudios randomizados y controlados

EUA: Estados Unidos de América

FIELD: Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

HDRACG: Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

HDL - C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad

HHS: Helsinki Heart Study

HIV: Virus de inmunodeficiencia humana

HMG - CoA: hidroximetilglutaril - CoA

HTA: Hipertensión arterial

IAM: Infarto agudo de miocardio

IC: Intervalo de confianza

ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva

ICT: Isquemia Cerebral Transitoria

IMC: Índice de masa corporal

IRC: Insuficiencia renal crónica

LDL - C: Colesterol de lipoproteínas de baja densidad

LOM: Lista oficial de medicamentos

LPL: lipoproteína lipasa

m: músculo

mg: miligramos

mill: millones

mm: músculos

NASH: Esteatohepatitis no alcohólica

no HDL - C: colesterol no HDL

NYHA: New York Heart Association

OPS: Organización Panamericana de Salud

OMS: Organización Mundial de Salud

ON: Óxido Nítrico

PCR: Proteína C reactiva

PCSK9: Proproteína Convertasa Subtilisina/Kexina tipo 9

PFR: Pruebas de función renal

PPAR: proliferador de peroxisoma

PROCAM: Prospective Cardiovascular Munster Study

QT: quimioterapia

SCA: Síndrome Coronario Agudo

SCORE: Systemic Coronary Risk Estimation

TARV: Terapia antiretroviral

TG: Triglicéridos

TRR: Terapia de reemplazo renal

TSH: Hormona estimulante de la tiroides

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

VA - HIT: Veterans Affairs High - density lipoprotein Intervention Trial

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares se consideran actualmente una epidemia a nivel mundial (1). En Costa Rica, según los datos de OPS/OMS en el Informe de Situación de Salud de las Américas del 2013, describe que la mortalidad prematura en hombres y mujeres de edad media (30 - 69 años) por enfermedades no transmisibles fue 56% y 68% respectivamente, correspondiendo un 27% en hombres y un 24% en mujeres a enfermedades cardiovasculares (2).

Para el año 2011 se registran dentro de las muertes prematuras por enfermedades cardiovasculares propiamente, en hombres un 61% causadas por enfermedad isquémica del corazón y 16% por enfermedad cerebrovascular; mientras que en mujeres se registró un 44% por enfermedad isquémica del corazón y 24% por enfermedad cerebrovascular (2). En ambos grupos se observa una tendencia a la disminución de la mortalidad en el análisis de los datos de los últimos 10 años, sin embargo, para lograr disminuir significativamente la tasa anual de muertes prematuras documentada actualmente se requiere mejorar el control de las patologías identificadas como principales causales y con ello, disminuir el número de eventos anuales en la población mayormente afectada (2, 3).

La hiperlipidemia es una causa importante de aterosclerosis y de los cuadros inducidos por ella, como EAC y enfermedades cerebrovasculares isquémicas y periféricas; éstos trastornos ocasionan morbimortalidad en la mayor parte de los adultos en etapa media de la vida o mayores, explicando las tasas de mortalidad prematura citadas previamente. 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, éstas últimas contribuyen a las dislipidemias y al desarrollo de obesidad que actualmente observamos a nivel mundial, como un problema de salud pública muy importante (4). El exceso de peso está directamente relacionado con aumento en la circunferencia abdominal y resistencia a la insulina,

lo cual conlleva a aumento en presión arterial, glicemia y lípidos (síndrome metabólico), derivando en un mayor riesgo cardiovascular (3). Recientemente en estudios clínicos se ha demostrado una asociación lineal positiva entre el IMC de 22.5 - 25 y la mortalidad por todas las causas, este indicador ha sido comparado con las técnicas de medición de adiposidad visceral (bioimpedancia, medición de pliegues cutáneos) y hasta el momento no hay evidencia de que éstas tengan una mejor capacidad productiva en identificar personas con riesgo de ECV, por lo cual actualmente no está demostrado que deban reemplazar al IMC en la vigilancia de la salud y la práctica clínica (3).

Según el informe de la CCSS en el 2011 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, 43% recibió asesoría dietética para su control y solamente 47.8% recibió asesoría en relación a ejercicio para pérdida de peso. En el análisis del tipo de dislipidemia predominante se reportó que 29.4% presentaba hipercolesterolemia (niveles entre 200 - 240mg/dl) y 43.1% presentaban hipertrigliceridemia (niveles >150mg/dl), además se evidenció que 96.7% reflejaron hipoalfalipoproteinemia (HDL - C <40mg/dl) (3, 11).

En muchos individuos simplemente la implementación de cambios en el estilo de vida derivan en disminuir el riesgo de enfermedad vascular, con menor costo que la farmacoterapia; sin embargo para los individuos que con ello no alcanzan los objetivos, se desarrollaron fármacos que modifican la cantidad de colesterol sanguíneo, en particular el LDL - C, el cual al ser oxidado se torna más pequeño y denso, con mayor potencial aterogénico (4). Los quilomicrones y las VLDL no son aterogénicas propiamente, pero en concentraciones altas, al ser ricas en triglicéridos, pueden causar Pancreatitis Aguda (3).

Dada la alta incidencia de los trastornos lipídicos a nivel mundial y su impacto en la morbimortalidad de la población, se han creado diversos tratamientos farmaco-

lógicos que han resultado según estudios clínicos, en un grado muy variable de efectividad para lograr la reducción deseada en los niveles plasmáticos de lípidos sanguíneos, así como para obtener una disminución de eventos cardiovasculares y mortalidad en los pacientes. Según metanálisis y revisiones sistemáticas de fármacos hipolipemiantes, se ha concluido que las estatinas y los ácidos grasos omega 3 son los más efectivos en reducir la mortalidad total (5), mientras que con los fibratos es posible concluir que reducen significativamente el riesgo de infarto de miocardio no mortal, sin que tengan efecto sobre la mortalidad cardiovascular ni sobre la mortalidad total (6).

La hipertrigliceridemia mediante la asociación con otros factores de riesgo coronario, implica reducción en la morbimortalidad coronaria, si se logra controlar en los pacientes tratados, por ello cualquier intervención para reducir los niveles plasmáticos, debe contar previamente con una evaluación global del riesgo cardiovascular del paciente y con ello, establecer los objetivos terapéuticos más beneficiosos para el mismo y con base a éstos seleccionar la terapéutica más validada para obtenerlos (7).

En un mundo de constantes descubrimientos, dentro del campo de la salud propiamente, caracterizado por la renovación diaria del conocimiento y donde se puede encontrar un sinfín de nuevas revisiones, estudios clínicos o publicaciones sobre cualquier tema en las distintas asociaciones internacionales, portales de salud, fuentes de información de las universidades y centros de formación académica; se ha creado la necesidad de unificar criterios y valorar la calidad, así como la veracidad de la información disponible, con el fin de mejorar la práctica clínica diaria y con ello asegurar la implementación del tratamiento del paciente con las indicaciones más acertadas, tanto para reducción de mortalidad, como para disminución de complicaciones y efectos secundarios durante su tratamiento; es así, como han surgido la guías clínicas de las diferentes patologías más prevalentes a nivel mundial, en las cuales se determina mediante la revisión por parte de expertos de toda la evidencia científica disponible, analizando la efectividad y beneficio real para el

enfermo de las diferentes intervenciones posibles en la actualidad y con base en ello, dictar pautas para lograr, por parte de los clínicos, el manejo óptimo de los pacientes y unificar criterios mundialmente para ello.

Actualmente a nivel mundial contamos con las guías de las Asociación Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis para manejo de dislipidemias publicadas este año; las guías del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón para tratamiento del colesterol sanguíneo y reducción del riesgo aterosclerótico cardiovascular en adultos, publicadas en el 2013 y las Guías Clínicas de la Sociedad de Endocrinología para evaluación y tratamiento de hipertrigliceridemia publicadas en el 2012, dentro de las cuales se brindan las recomendaciones actuales de tratamiento óptimo de dislipidemia mixta e hipertrigliceridemia en pacientes adultos, especificando puntualmente las indicaciones con evidencia científica para uso de los diferentes grupos de tratamiento farmacológico disponibles en el mercado, como son fibratos y estatinas, así como los parámetros de seguimiento en el paciente para determinar la efectividad de las medidas instauradas en el manejo inicial.

La CCSS cuenta con lovastatina, gemfibrozilo y colestiramina dentro de la LOM, para tratamiento inicial de los pacientes con algún trastorno de lípidos. Según el criterio del profesional en medicina y previa justificación clínica o farmacológica aprobada por el Comité de Farmacoterapia, se puede solicitar por algún médico especialista (Internista, Cardiólogo, Endocrinólogo, Geriatra) otros medicamentos no incluidos en la LOM, como son rosuvastatina, fenofibrato y ciprofibrato, que son actualmente algunos de los recomendados para utilizar como primera línea en el tratamiento de éstos trastornos en las guías internacionales mencionadas anteriormente, lo cual conlleva un aumento de costos a nivel institucional en el tratamiento de los pacientes con trastornos de lípidos en el país; y en ocasiones un periodo muy prolongado de tiempo para lograr el control óptimo del paciente de acuerdo al tipo de trastorno lipídico que presente y su riesgo cardiovascular.

Mediante el presente estudio se desea determinar si los pacientes valorados en la consulta externa del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, en las especialidades de Medicina Interna y Endocrinología, tratados con Fenofibrato y Ciprofibrato alcanzan el efecto hipolipemiante deseado según los lineamientos internacionales para el tratamiento de hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta, con ello se podría plantear la introducción de éstos fármacos dentro de la LOM para utilizarlos como primera línea de tratamiento, y proponer estudios posteriores en el centro hospitalario para determinar el efecto directo sobre pancreatitis aguda, eventos cardiovasculares y mortalidad a largo plazo en los pacientes tratados, con lo cual se lograría determinar el impacto real en la salud pública (3).

### **Estudios preliminares**

No se ha encontrado registro de ningún estudio clínico realizado en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia propiamente, ni publicado a nivel nacional, en el cual se realizara valoración del tratamiento de dislipidemia mixta e hipertrigliceridemia severa con fibratos no LOM.

# **CAPITULO I**

## **MARCO TEÓRICO**

# CAPÍTULO I

## ANTECEDENTES

Las enfermedades cardiovasculares con su gran incidencia e impacto en la morbilidad a nivel mundial han sido desde hace muchos años motivo de estudio y análisis para determinar los agentes etiológicos causales, así como implementar medidas para la modificación de ellos y finalmente reducir significativamente el número de eventos en la población.

En 1948 bajo el ahora Instituto Nacional Cardíaco, Pulmonar y Sanguíneo se inició el Estudio del Corazón de Framingham, con el cual empezó la identificación de factores y características que contribuyen al desarrollo de enfermedades cardiovasculares mediante la observación prolongada de un grupo numeroso de individuos (5209 pacientes) entre 30 y 62 años de edad, que al inicio no presentaban ningún síntoma significativo de éste tipo de enfermedades, ni habían presentado IAM o ACV. En éstos individuos se analizaron datos de exploraciones físicas seriadas y declaraciones sobre su estilo de vida, buscando en ellos patrones comunes relacionados con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, se logró identificar con la evolución en el tiempo los principales factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares (presión arterial alta, niveles de colesterol altos y triglicéridos, edad, sexo, rasgos psicosociales) y los efectos de ellos en el organismo, consiguiendo con ello, revolucionar el abordaje de los pacientes al introducir el concepto médico de “factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares” dentro de la práctica clínica y con ello, generando generar el desarrollo de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos efectivos para la corrección de éstos factores de riesgo (8).

El conocimiento de que la dislipidemia es un factor de riesgo cardiovascular, fue el inicio de la síntesis de fármacos, que lograron modificar la cantidad de colesterol y triglicéridos sanguíneos, así como el desarrollo de estudios clínicos que documen-

taron con análisis estadísticos la eficacia de los diversos fármacos en cuanto al efecto hipolipemiante y su impacto en la morbimortalidad del paciente con su aplicación como tratamiento, generando con ello disponibilidad de evidencia de calidad para el clínico, y así apoyar la toma de decisiones terapéuticas asertivas en la práctica médica.

Actualmente la importancia clínica de los trastornos de lipoproteínas deriva del descubrimiento de la influencia de estas enfermedades en el desarrollo de aterogénesis y su riesgo de provocar enfermedad vascular coronaria y periférica; así como en el aumento de la incidencia de pancreatitis aguda no biliar relacionado con la hipertrigliceridemia, lo cual es una indicación más para intervención terapéutica. Caracterizar adecuadamente la dislipidemia y el riesgo cardiovascular presente en el individuo a tratar es importante para seleccionar el mejor tratamiento disponible, así como sospechar trastornos clínicos primarios o secundarios asociados que requieran un abordaje diferente (4, 9).

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La enfermedad cardiovascular causa actualmente >4 mill de muertes por año en Europa y Estados Unidos, las muertes prematuras por enfermedades cardiovasculares (individuos <65 años) son más comunes en hombres que en mujeres en estos países desarrollados (1, 10); en Costa Rica, las enfermedades del sistema circulatorio constituyen la principal causa de muerte de la población; actualmente los últimos registros reportan 5631 muertes al año por éstas causas, correspondiendo un 26% a muertes prematuras por enfermedad isquémica del corazón en general, está documentado que un 62.42% de las muertes corresponden al sexo masculino. En relación a enfermedad cerebrovascular los registros nacionales reportan aproximadamente 1300 muertes anuales, correspondiendo a un 5.6% de las muertes prematuras en el país por enfermedades crónicas no transmisibles (11).

Dentro de los factores de riesgo que se combinan e interactúan en los individuos para determinar su riesgo de eventos cardiovasculares, se describe que la dislipi-

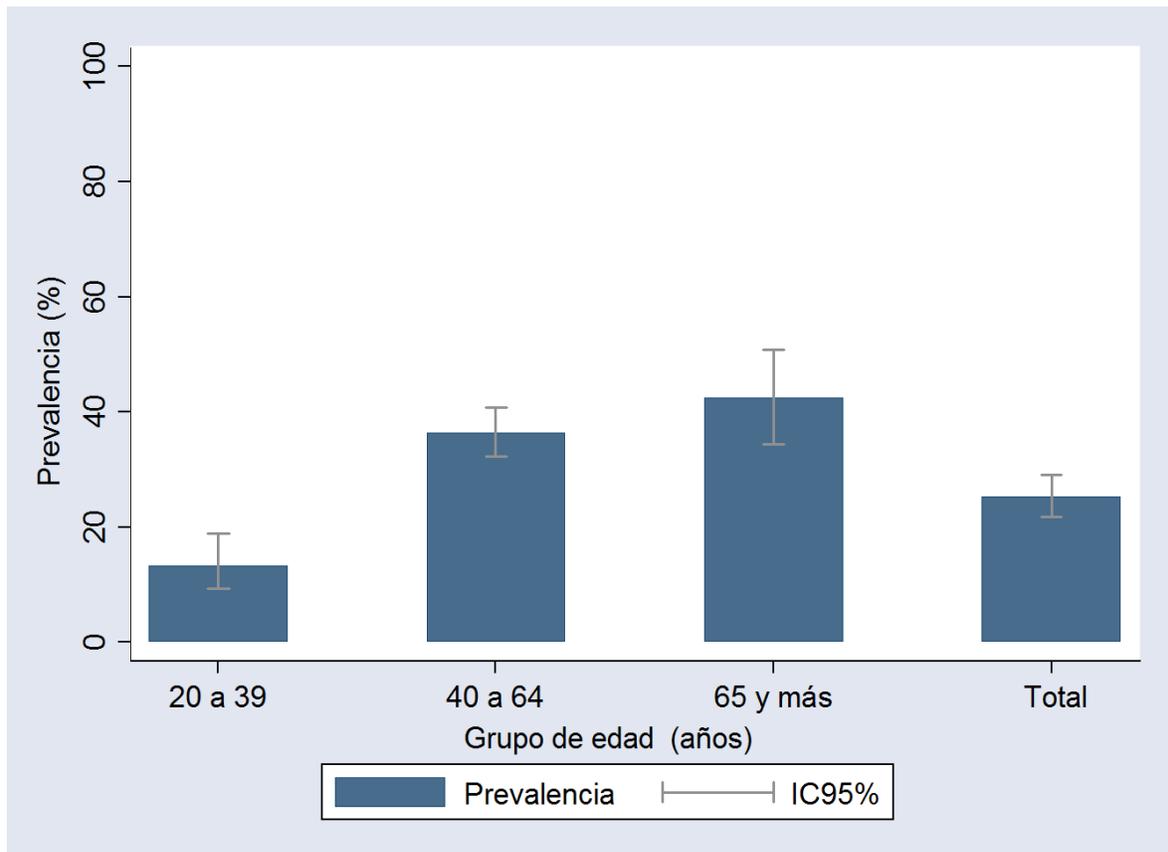
demia, obesidad y la práctica de estilos de vida no saludables, son los más importantes, presentando un efecto sumatorio y aumentando la prevalencia de síndrome metabólico en la población nacional.

En relación al IMC de la población costarricense, en los últimos datos obtenidos de la Encuesta Nacional de Nutrición en el 2009, el sexo femenino en edad reproductiva presenta un 59.7% de sobrepeso u obesidad, incrementándose drásticamente con la edad para alcanzar un 77.3% en mujeres de 45 a 64 años. El sexo masculino en edades tempranas se comporta de manera similar al femenino, con 62.4% que presentan sobrepeso u obesidad, sin embargo disminuye con la edad hasta cifras de 40% de sobrepeso y aproximadamente 17% de obesidad (11).

Al analizar la condición de la actividad física en población adulta a nivel nacional, se determinó, por parte de CCSS, en el 2011 que un 50.9% de los costarricenses no hace ninguna actividad física o realiza una de baja intensidad, dentro de los cuales 63.4% corresponde a sexo femenino y 34.3% de la población general ejecuta actividad con un nivel moderado - alto de intensidad, dentro de éstos el sexo masculino de 20 - 39 años corresponde a un 47.2%, mientras en el sexo femenino en el mismo rango de edad corresponde a 22.5% (11).

Los registros del comportamiento de los trastornos de lípidos a nivel nacional se reporta que la prevalencia a nivel nacional de la dislipidemia diagnosticada fue de 25.3% para los últimos registros del 2011, con una distribución por grupo etario como se muestra en el siguiente gráfico:

**Gráfico 1. Prevalencia de la Dislipidemia diagnosticada en la población ma-**



**yor de 20 años. Costa Rica 2010.**

**Fuente: Sistema de Vigilancia de Factores de Riesgo Cardiovascular, Sub área de Análisis y Vigilancia Epidemiológica.2010**

En cuanto a la distribución de los diferentes trastornos lipídicos diagnosticados, 29.4% de los casos diagnosticados cursaba con hipercolesterolemia, donde se observó una distribución similar en ambos sexos, siendo 29.9% de sexo masculino y 28.9% de sexo femenino. En hipertrigliceridemia se reporta una incidencia del 43.1% en la población general, con una prevalencia levemente mayor en el sexo masculino, correspondiente a un 46.7% en comparación con el sexo femenino que tuvo un 43.1%, ésta no sólo se ha relacionado indirectamente con eventos cardiovasculares, sino que se asocia con episodios de pancreatitis aguda de origen no biliar (4,12).

Siendo los datos anteriores, tanto a nivel mundial como nacional, un problema grave a nivel de salud pública, el cual genera gastos millonarios anualmente en atención de eventos agudos y rehabilitación posterior al alta hospitalaria; además se suma la pérdida de un alto porcentaje de población económicamente activa con el aumento de la mortalidad prematura por causas cardiovasculares o discapacidad secundaria. En un intento por mejorar la situación actual se ha planteado mundialmente por parte de la OPS/OMS para el 2025 una meta de reducción del 25% de las muertes prematuras por ECV actualmente registradas anualmente en cada país, fomentando la formación de programas adecuados de vigilancia epidemiológica y prevención cardiovascular, logrando con ello un impacto positivo real en la morbimortalidad a nivel mundial (2).

## **METABOLISMO DE LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS**

### **Lipoproteínas plasmáticas**

Las lipoproteínas son macromoléculas que contienen lípidos y proteínas. Los lípidos son colesterol libre y esterificado, triglicéridos y fosfolípidos. Las proteínas, dentro de las cuales están las apolipoproteínas, dan estabilidad estructural a las lipoproteínas y también actúan tanto como ligados en las interacciones de lipoproteínas - receptor, como cofactores en procesos enzimáticos que regulan el metabolismo de lipoproteínas (4, 9, 13).

Las lipoproteínas tienen una estructura esférica, distribuyéndose centralmente los lípidos más hidrofóbicos que son los ésteres de colesterol y los triglicéridos; en la superficie se encuentran los componentes hidrosolubles como las apoproteínas, fosfolípidos y colesterol no esterificado (4, 9, 13).

Todas las apoproteínas que tienen acciones en el metabolismo de lipoproteínas plasmáticas (apoA-I, apoA-II, apoA-IV, apoB-100, apoB-48, apoC-I, apoC-II, apoE, y apoA), excepto la apoA, tienen en su región de unión con los lípidos héli-

ces anfipáticas que interactúan con los lípidos hidrófilos superficiales y con su entorno plasmático circulante. Las diferencias en las regiones que no se ligan a los lípidos son las que definen la especificidad funcional de las diferentes apolipoproteínas (4, 9, 13).

**Cuadro 1. Lipoproteínas séricas humanas.**

	Intervalo de densidad (g/cm <sup>3</sup> )	Lípidos centrales	Diámetro (nm)	Apolipoproteínas en orden de importancia cuantitativa
Alta densidad (HDL)	1.21-1.063	Éster de colesterol	7.5-10.5	A-I, A-II, C, E (muchas otras)
Baja densidad (LDL)	1.063-1.019	Éster de colesterol	21.5	B-100
Densidad intermedia (IDL)	1.019-1.006	Éster de colesterol, triglicérido	25-30	B-100, algunas C y E
Muy baja densidad (VLDL)	<1.006	Triglicérido, éster de colesterol	39-100	B-100, C, E
Quilomicrones	<1.006	Triglicérido	60-500	B-48, C, E, A-I, A-II, A-IV
Lp(a)	1.04-1.08	Éster de colesterol	21-30	B-100, (a)

Fuente: Greenspan 9° edición.

## **Absorción grasa de la dieta, secreción de quilomicrones y formación de VLDL**

Los triglicéridos obtenidos de los alimentos de la dieta se hidrolizan en el intestino por acción de la lipasa pancreática activada por los ácidos biliares. Los ácidos grasos libres se absorben en el epitelio intestinal, posterior a lo cual una parte se reesterifica con B- monopolicéridos para formar nuevamente triglicéridos, mientras la otra parte esterifica el colesterol libre mediante la acción de ACAT-2.

Los triglicéridos con poca cantidad de ésteres de colesterol asociados a apoB-48, adquieren una capa de fosfolípidos y colesterol libre, y posteriormente se añaden apoA-I y apoA-II, generando así el quilomicron (4, 9, 13, 14).

El quilomicron en el espacio linfático extracelular inicia un intercambio de componentes de superficie con las HDL de manera continua, mientras se desplaza por vasos linfáticos intestinales, hasta llegar a la sangre por medio del conducto torácico, mediante este intercambio adquiere apoC, apoE y pierde fosfolípidos (4, 9, 13).

Los quilomicrones en circulación sanguínea son metabolizados inicialmente en la superficie iluminar capilar de los tejidos que sintetizan LPL (hidrolasa de triglicéridos) como son, tejido adiposo, el mm. de fibra estrada y el miocardio, teniendo apoC-II como cofactor absoluto. Al hidrolizarse los triglicéridos, los ácidos grasos libres resultantes son captados y utilizados por los tejidos vecinos. En caso de no contar con LPL o apoC-II funcionales es imposible para el organismo realizar la hidrólisis de los triglicéridos en los quilomicrones, causando hipertrigliceridemia intensa, y secundario a ello pancreatitis aguda. También se han identificado funciones con potencial aterógeno de LPL, las cuales afectan el metabolismo y la captación de lipoproteínas aterógenas en el hígado y la pared arterial, que se relacionan directamente con el desarrollo de la resistencia a la insulina y pueden corresponder a un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares (4, 9, 13, 15).

El hígado sintetiza triglicéridos a partir de ácidos grasos libres, una parte obtenidos del plasma y otra parte sintetizados de novo, posterior a su formación son exportados a los tejidos periféricos colocándose en la parte central de las VLDL, sufriendo posteriormente el mismo metabolismo mediado por LPL, descrito para los triglicéridos de los quilomicrones. Todas las condiciones que generen aumento en la cantidad de ácidos grasos libres a nivel del organismo (obesidad, ingesta alta de calorías, ingesta alta de etanol, nivel alto de estrógenos) estimulan liberación de VLDL y se han identificado como causas importantes de hipertrigliceridemia (4, 9, 13, 16).

### **Formación y destino de los remanentes de lipoproteínas**

Posterior a la hidrólisis de quilomicrones y VLDL, la partícula disminuye progresivamente su tamaño (pérdida cerca 70% de sus triglicéridos) y se transfieren los lípidos de la superficie a las HDL, formándose así, unas partículas llamadas Remanentes de Lipoproteínas, que contienen apoB, apoE y poca apoC, ricas en ésteres de colesterol (4, 9, 13).

Los remanentes de quilomicrones se eliminan de la sangre por endocitosis en el hígado, mediada por receptores de LDL (B-100:E) y la proteína relacionada con el receptor de LDL (LRP - 1), los cuales requieren la presencia de apoE-3 o apoE-4 para realizar el proceso. En el hígado, posterior a la degradación de apoB-48, el colesterol derivado tiene un efecto de retroalimentación negativa sobre la síntesis local de colesterol (4, 9, 13, 16).

Los remanentes de VLDL, en parte, son eliminados de la sangre también por captación de receptores B-100:E y su posterior degradación; los que no son captados se transforman en LDL al ser eliminados los triglicéridos residuales por efecto de la lipasa hepática, en un proceso mediado por apo-E, pero conservando los ésteres de colesterol y la apoB-100 en la porción central de las lipoproteínas formadas (4, 9, 13, 15).

### **Catabolismo de LDL**

El catabolismo de LDL está mediado por receptores de alta afinidad en la membrana celular de casi todas las células, con mayor significancia en el hepatocito. La causa más frecuente de Hipercolesterolemia Dominante Autónoma, se produce por mutaciones del gen del receptor de LDL, causando grandes concentraciones plasmáticas de colesterol e hipercolesterolemia familiar (4, 9, 13).

Los ligandos para receptores de LDL existen en las apoB-100 y apo-E, la primera es la que une principalmente el LDL con el receptor, si hay mutaciones en dicha región, impiden la unión y son la principal causa de la hipercolesterolemia dominante autosómica. Posterior a la endocitosis la apo-B se degrada, el receptor regresa a la membrana celular y los ésteres de colesterol se degradan hacia colesterol libre, para producir de las bicapas de la membrana celular. Con el colesterol libre se regula negativamente la HMG-CoA reductasa y otras enzimas limitantes en la síntesis de colesterol. El colesterol que no se utiliza para síntesis de membrana celular, se esteriliza por acción de ACAT-2 para almacenarlo (4, 9, 13).

El hígado, como se mencionó previamente, por su gran cantidad de expresión de receptores de LDL, extrae aproximadamente el 75% de las LDL del plasma, por ello, el mecanismo más eficaz para control de las concentraciones de LDL plasmático es manipulando la expresión del receptor de LDL en éste órgano. La tiroxina, el estrógeno, el menor consumo alimentario de grasas saturadas y la farmacoterapia como estatínicos, actúan intensificando la expresión del gen del receptor de LDL en hígado, por lo cual tienen efectos en disminución de la concentración de LDL. Para la expresión del receptor de LDL, las células regulan su contenido de colesterol libre por medio de un fenómeno mediado por factores de transcripción llamados SREBP y su proteína Scap que activa la separación de las LDL, ya que mide el contenido de colesterol en el retículo endoplásmico y acompaña desde ahí hasta el aparato de Golgi a SREBP, donde se separa por efecto proteolítico y es trasladado al núcleo, ahí se activa la expresión del gen del receptor de LDL y de los otros que codifican enzimas que intervienen en la síntesis del colesterol, cuando hay mayor concentración de colesterol en el retículo endoplásmico, éste se fija a Scap, impidiendo que acompañe a SREBP, por lo cual no hay procesamiento ni activación de los receptores de LDL a nivel del núcleo celular (4, 9, 13).

## **Metabolismo de HDL**

Según estudios realizados por ultracentrifugación, existen más de veinte clases de HDL, de las cuales, por las técnicas usuales podemos separar HDL2 y HDL3, que se encuentran en cantidades similares en hombres y mujeres. Se pueden diferenciar dos subclases de HDL en plasma por contenido de las principales apoproteínas apoA-I y apoA-II, por estudios impresiona que la apoA-II es ateroprotectora (4, 9). Se supone que parte de su efecto protector es consecuencia de su participación en el transporte inverso de colesterol, donde adquiere el colesterol en exceso de las células y lo transfiere al hígado para su excreción; además se ha propuesto que en general las HDL cuentan con propiedades intrínsecas antiinflamatorias, antioxidativas, anticoagulantes y de antiagregación plaquetaria (4, 9, 13).

El hígado y el intestino, producen HDL por medio de la organización con los lípidos en la linfa y el plasma. El exceso de colesterol libre producto de la hidrólisis de triglicéridos de quilomicrones y VLDL, se transfiere a las HDL por acción de la proteína de transferencia de fosfolípidos y la LCAT secretada por el hígado, lo esterifica para formar ésteres de colesterol. El transportador de membrana ABCA1 facilita transferencia de colesterol libre de las células hacia las HDL, si éste es defectuoso, disminuye grandemente la adquisición de colesterol por las HDL y secundario a ello, disminuyen rápidamente las concentraciones de ésta lipoproteína, al ser metabolizada rápidamente. Mutaciones que alteran la funcionalidad de ABCA1 causan trastornos genéticos que cursan con cantidades muy pequeñas de HDL y acumulación de colesterol en hígado, bazo, amígdalas y nervios periféricos (4, 9, 13, 17).

## **DEFINICIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE TRASTORNOS DE LÍPIDOS**

Los trastornos de lípidos pueden clasificarse de tres formas según diferentes tipos de criterios:

- Con base en el perfil lipídico es una clasificación muy funcional desde el punto de vista clínico, permite rápidamente, según los valores presentes en el individuo, identificar el trastorno presente, analizar posteriormente el riesgo del paciente para enfermedad cardiovascular o pancreatitis aguda y con ello orientar el tratamiento a prescribir, según el análisis bioquímico sanguíneo, se identifican los siguientes tipos de dislipidemia (9, 13, 18):
- Hipercolesterolemia aislada: aumento de CT por aumento únicamente de LDL-C.
- Hipertrigliceridemia aislada: aumento de triglicéridos o VLDL.
- Hiperlipidemia mixta: aumento de CT y aumento de triglicéridos.
- Hipoalfalipoproteinemia: disminución de HDL-C con cifras normales de CT, triglicéridos y LDL-C (9, 13, 18).

- Según etiología esta clasificación se utiliza para determinar la causa del trastorno lipídico que presenta el individuo. Las primarias se explican por defectos genéticos que intervienen en la síntesis o metabolismo de los lípidos y las secundarias se explican por enfermedades asociadas o hábitos del individuo que se asocian a la presentación del trastorno, las cuales al controlarse o eliminarse pueden corregir parcial o totalmente el trastorno lipídico relacionado (9, 13, 14). En relación al tipo de lipoproteína alterado, podemos encontrar los siguientes trastornos:
  - Hipertrigliceridemias primarias
    - Deficiencia de actividad de LPL
    - Lipemias endógena y mixta
    - Hiperlipidemia familiar combinada
    - Disbetalipoproteinemia familiar (Hiperlipoproteinemia tipo III)
  - Hipertrigliceridemias secundarias
    - Diabetes Mellitus
    - Uremia
    - Infección por VIH
    - Exceso de corticosteroides
    - Estrógenos exógenos
    - Ingestión de alcohol
    - Hígado graso no alcohólico y NASH
    - Nefrosis
    - Enfermedad por depósito de glucógeno
    - Hipopituitarismo y acromegalia
    - Hipotiroidismo
  - Hipercolesterolemias primarias
    - Hipercolesterolemia familiar: defectos receptor LDL-C
    - Hiperlipidemia familiar combinada
    - Hiperlipoproteinemia por Lp(a)
    - ApoB-100 defectuosa familiar: defectos reconocimiento y unión de apoB-100 al receptor LDL-C

- Hipercolesterolemias secundarias (9, 13, 14)
  - Hipotiroidismo
  - Nefrosis
  - Trastornos de inmunoglobulinas
  - Anorexia nerviosa
  - Colestasis
- A partir de la clasificación de Fredrickson – OMS, ésta utiliza los rasgos fenotípicos de la distribución de las diferentes lipoproteínas y lípidos aumentados para definir los diferentes tipos de trastorno, los cuales son (9, 13, 18):
  - Fenotipo I: hipertrigliceridemia exógena por aumento de quilomicrones.
  - Fenotipo IIa: hipercolesterolemia por aumento de LDL-C
  - Fenotipo IIb: hipercolesterolemia por aumento moderado de triglicéridos endógenos, VLDL -C y LDL-C.
  - Fenotipo III: déficit de apoE, el cual se asocia con aumento de remanentes de quilomicrones, VLDL-C, IDL-C.
  - Fenotipo IV: hipertrigliceridemia por aumento de VLDL
  - Fenotipo V: hipertrigliceridemia por aumento de quilomicrones y VLDL.

## **HIPERLIPIDEMIA ATEROGÉNICA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

### **Aterogenicidad de la hipercolesterolemia**

Dentro de la etiopatogenia de la enfermedad arterial coronaria, la cual es la principal causa de enfermedad cardiovascular, se han identificado, mediante estudios desde 1970, factores de riesgo directo, los cuales pueden identificarse y modificarse para disminuir el riesgo de eventos coronarios en los individuos.

Los principales factores de riesgo comprenden LDL-C elevado, HDL-C disminuido, tabaquismo, hipertensión, DM-2, senectud e historia familiar en primer grado de

eventos cardiovasculares prematuros (hombres <55 años y mujeres <65 años). Hay estudios observacionales que sugieren que estos factores de riesgo modificables, comprenden 85% del riesgo excesivo de enfermedad cardiovascular prematura. Se ha demostrado que cuando las concentraciones de CT son <160mg/dl hay disminución significativa de riesgo de enfermedad coronaria, aún si el individuo presenta algún otro factor de riesgo cardiovascular (4, 13, 19).

El LDL-C se convierte en una molécula aterogénica cuando se modifica y sufre oxidación, posterior a este cambio, los receptores de los macrófagos pueden captar éste LDL-C modificado, con lo cual se forman células de espuma y se adhieran a las paredes arteriales lesionadas dando inicio al proceso de aterosclerosis, el evento desencadenante de la enfermedad cardiovascular en el individuo (4, 13).

Se han realizado múltiples estudios observacionales epidemiológicos, en los cuales demuestran la relación directa entre colesterol - dieta - enfermedad coronaria, en ellos se ha descrito que la disminución del colesterol evita la muerte de los individuos por eventos coronarios y que el consumo de grasas saturadas en exceso tienen relación directa con la elevación del nivel de colesterol sanguíneo, por lo anterior, se inició la recomendación de disminuir el consumo de estos alimentos, y con ello el nivel de colesterol sanguíneo como primera medida para tratamiento de la hipercolesterolemia (20, 21).

Con los primeros fármacos que disminuían levemente las concentraciones de colesterol total y LDL-C, se demostró que reducían eventos cardiovasculares mortales y no mortales, pero no la mortalidad total. Con la invención de los estatínicos y su mayor efecto hipolipemiante, se logró comprobar nuevamente la disminución de eventos coronarios, pero además, con el uso de estos fármacos se logró disminuir la mortalidad total por eventos coronarios en los individuos de ambos sexos por igual, mayores y menores de 65 años, independientemente del valor inicial de lípidos en sangre, ni de la presencia de antecedentes personales patológicos de DM-2 o enfermedad vascular. Los resultados de las investigaciones en humanos han

demostrado que el beneficio en prevención de eventos cardiovasculares es proporcional a la magnitud de la disminución del nivel de LDL-C, con disminución de 40% de la concentración de LDL-C se logra disminuir 33% episodios cardiovasculares (1, 4, 13, 22).

## **HDL-C y triglicéridos en la evaluación del riesgo de enfermedad coronaria**

A pesar de que inicialmente en la década de los 60's se creía que niveles elevados de HDL-C también tenían una relación con el aumento de eventos cardiovasculares, con el estudio Framingham se determinó que en realidad son las disminuciones en los niveles de HDL-C lo que se asocia con el aumento de riesgo de eventos coronarios, aún con niveles normales de LDL-C. Evidenció que por cada disminución de 5mg/dl de la media en el HDL-C (45mg/dl en hombres y 55mg/dl en mujeres) existe aproximadamente un aumento de 25% en el riesgo de presentar enfermedad arterial coronaria, mientras que aumentos sobre ésta mediana disminuyen el riesgo inicial de presentar eventos coronarios tanto en hombres como mujeres, por lo cual, actualmente se considera un predictor independiente de riesgo de enfermedad arterial coronaria y es motivo de estudios para intentar definir si su elevación por medio de farmacoterapia tiene el mismo efecto cardioprotector que las elevaciones intrínsecas en algunos individuos (1, 4, 10, 13).

En relación a las concentraciones de triglicéridos en la sangre, algunos estudios epidemiológicos han sugerido que su medición es relevante en la evaluación del riesgo cardiovascular, ya que se mantiene la asociación a pesar del ajuste realizado en correspondencia a los niveles de HDL-C y no HDL-C en los individuos. Aunque la asociación sea muy débil, puede reflejar sobreajuste ya que los triglicéridos son los mayores componentes centrales de las VLDL, existen razones para no descartar triglicéridos como un importante biomarcador de riesgo de cardiopatía coronaria (1, 4, 13, 23).

A diferencia del colesterol, los triglicéridos se metabolizan rápidamente para formar ácidos grasos libres utilizados como fuente de energía corporal, en ninguna etapa de su metabolismo se describe que son captados por los macrófagos de la pared vascular, y por ello no contribuyen con la formación de la placa aterosclerótica; sin embargo, los ácidos grasos libres en exceso, son activadores de múltiples vías de inflamación que pueden contribuir al fenómeno de resistencia a la insulina, y con ello al desarrollo de aterogenicidad. Además se ha descrito que los niveles elevados de triglicéridos podrían considerarse como predictores de efectos para potenciar el engrosamiento de las placas ateroscleróticas, especialmente si se combinan con niveles elevados de LDL-C, provocando en el individuo un mayor riesgo de eventos coronarios, como se observó en los estudios 4S y Helsinki Heart Study (4, 13, 24).

Los estados que cursan con hipertrigliceridemia, causan aumento en la producción de remanentes de quilomicrones y VLDL, éstos al ser pequeños y ricos en ésteres de colesterol, si son capturados por los sarcófagos de la pared vascular, en una forma similar al proceso que sufre el LDL-C modificado. Ya que el nivel de triglicéridos en sangre está asociado directamente a la concentración de los remanentes de lipoproteínas, sus elevaciones sirven como un biomarcador de la presencia de partículas aterogénicas circulantes en sangre (4, 13, 15, 16).

Otra consecuencia de los estados que cursan con hipertrigliceridemia es que producen un cambio en la composición de las LDL-C y HDL-C; según las investigaciones, se forman LDL-C más pequeñas por actividad disminuida de la LPL, las cuales son más susceptibles a la modificación oxidativa y la consecuente incorporación de éstas a la pared celular, según los estudios se describe que este fenómeno es más claro con niveles de triglicéridos alrededor de 250 mg/dl, donde la proporción de éstas LDL-C es un 80% de las circulantes, sin embargo con niveles >100mg/dl se describe que empieza a aumentar la proporción de la producción de éstas LDL-C más pequeñas. En relación a las HDL-C y su comportamiento en es-

tados con hipertrigliceridemia se cree que se convierten en partículas disfuncionales, ya que son menos efectivas en el transporte inverso de colesterol (4, 9, 13).

Con base en los fenómenos descritos previamente, la dislipidemia mixta representa un conjunto de procesos entrecruzados, en los que participan varias partículas proaterotrombóticas, producto de las cuales se desarrolla la enfermedad cardiovascular en el individuo, dependiendo de las relaciones entre todas éstas partículas (4, 13, 24).

## **HIPERTRIGLICERIDEMIA COMO CAUSA DE PANCREATITIS AGUDA**

Las concentraciones muy altas de triglicéridos en el plasma están asociados a riesgo elevado de desarrollo de pancreatitis aguda, aparentemente en relación con la liberación local de ácidos grasos libres y lisolecitina a partir de los sustratos de lipoproteínas en el lecho capilar pancreático, cuando supera la capacidad de fijación de éstos lípidos a la albúmina pueden lisar las membranas de las células del parénquima, iniciando una pancreatitis química. El proceso de pancreatitis aguda se puede evitar disminuyendo rápidamente los niveles de triglicéridos, usualmente mediante una combinación de diferentes tipos de terapia disponibles actualmente (9, 25).

## DIRECTRICES DE LA SOCIEDAD DE ENDOCRINOLOGÍA PARA EVALUACION Y TRATAMIENTO DE HIPERTRIGLICERIDEMIA 2012

### Diagnóstico y definiciones

- Señalan que la hipertrigliceridemia severa y muy severa aumentan el riesgo de pancreatitis aguda (25) y que la hipertrigliceridemia leve o moderada pueden ser un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular, debido a su asociación con el desarrollo de Síndrome Metabólico, el cual está ligado al riesgo de enfermedad cardiovascular.
- Según estudios observacionales revisados sistemáticamente, la hipertrigliceridemia puede considerarse actualmente un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular, se desconoce el rango que directamente constituye el factor de riesgo o el valor que se puede utilizar como marcador de otras anomalías lipoproteicas asociadas con enfermedad cardiovascular, para lo cual no hay estudios concluyentes (25).
- La hipertrigliceridemia leve o moderada producto del tratamiento de la hipertrigliceridemia severa o muy severa puede representar un factor de riesgo cardiovascular y debe valorarse también (25, 26).
- El tamizaje de hipertrigliceridemia es recomendado en adultos cada cinco años.
- El diagnóstico debe estar basado en niveles de triglicéridos en ayunas al menos 12 horas, y no en niveles sin ayuno, ya que la estabilidad de las concentraciones de lípidos en ayunas mejoran el cálculo de LDL-C y la medición exacta de HDL-C, lo mejora el cálculo de no HDL-C en caso de no poder calcular niveles de LDL-C.
- Los estudios clínicos reflejan que los niveles de lípidos postprandiales pueden ser un predictor más fuerte de riesgo de enfermedad cardiovascular que los niveles en ayuno, la falta de métodos de estandarización para realizar mediciones postprandiales y niveles de referencia universales, impide actualmente su implementación como estándar de tamizaje (27, 28, 29).

- No se recomienda la medición rutinaria de las concentraciones de las diferentes lipoproteínas en pacientes con hipertrigliceridemia excepto la medición de apoB o Lp(a) que si pueden ser de valor en el manejo clínico.
- La mayoría de los pacientes con hipertrigliceridemia cursan con modificación del tamaño de las partículas de LDL-C y HDL-C, con una disminución importante en ambas. Se ha demostrado en estudios epidemiológicos multivariados, que las partículas de LDL-C sin importar su tamaño, predicen enfermedad arterial coronaria, y los estatínicos actúan disminuyendo la cantidad de cualquier tipo de LDL-C circulante, por lo cual no se ha demostrado que la medición de cantidades de LDL-C denso y pequeño, en comparación con la cantidad de partículas normales, añada predicción del riesgo de enfermedad cardiovascular, en relación con mediciones usuales del perfil lipídico (30).
- Se ha descrito también, que las mediciones de apoB pueden ser superiores a la medición de LDL-C o inclusive no HDL-C como indicador global de riesgo cardiovascular (31).

**Tabla 1. Criterios propuestos para diagnóstico clínico de niveles elevados de triglicéridos en condiciones de ayuno**

Sociedad Endocrina 2010a	
Normal	<150mg/dl
Hipertrigliceridemia leve	150 - 199mg/dl
Hipertrigliceridemia moderada	200 - 999mg/dl
Hipertrigliceridemia severa	1000 - 1999mg/dl
Hipertrigliceridemia muy severa	> ó = 2000mg/dl

a Los criterios desarrollados por las presentes guías enfocados en la habilidad para evaluar riesgo de ECV prematura vs riesgo de pancreatitis aguda. La designación de hipertrigliceridemia *leve* y *moderada* corresponden al rango de niveles predominantes en la evaluación de ECV prematura, y este rango incluye la vasta mayoría de sujetos con hipertrigliceridemia. Hipertrigliceridemia severa acarrea una susceptibilidad de aumentos intermitentes de niveles sobre 2000mg/dl y el riesgo subsecuente de pancreatitis; la hipertrigliceridemia muy severa es indicativa de riesgo de pancreatitis. Estos niveles sugieren diferentes etiologías. La presencia de leve o moderada hipertrigliceridemia comúnmente es debido a una causa subyacente dominante en cada paciente, mientras la hipertrigliceridemia severa o muy severa son más frecuentemente debidas a varios factores contribuyentes.

**Fuente. Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, September 2012, 97(9):2969 –2989**

## Causas de elevación de triglicéridos primarias y secundarias

- Es recomendable que individuos con cualquier nivel de elevación de triglicéridos en ayunas deben evaluarse por causas secundarias y el tratamiento en caso de presentar alguna, debe enfocarse en la causa secundaria (26).

**Tabla 2. Causas de hipertrigliceridemia**

Hipertrigliceridemia primaria
FCHL
FHTG
Disbetalipoproteinemia familiar
FHA
Quilomicronemia familiar y trastornos relacionados
Susceptibilidad genética primaria
Síndrome metabólico
DM - 2
Hipertrigliceridemia secundaria
Exceso de ingesta de alcohol
Inducida por drogas: Tiazidas, B- bloqueadores, estrógenos, corticosteroides, resinas ligadoras de ácidos biliares, antiretrovirales inhibidores de proteasa, inmunosupresores, antipsicóticos
Enfermedades endocrinológicas
Enfermedad renal
Enfermedad hepática
Embarazo
Enfermedades autoinmunes

Fuente. Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, September 2012, 97(9):2969 –2989

- La recomendación en los pacientes con hipertrigliceridemias primarias, que se valore presencia de otros factores de riesgo como obesidad central, HTA, anomalías en metabolismo de glucosa y disfunción hepática (26).
- En los pacientes con hipertrigliceridemia primaria, es aconsejable al clínico evaluar presencia de AHF de dislipidemia y enfermedad cardiovascular, para contemplar causas genéticas y futuro riesgo cardiovascular (26).
- Varios metanálisis de estudios realizados en población general han mostrado un efecto leve, pero independiente de los triglicéridos en enfermedad cardiovascular, con un riesgo relativo en general para enfermedad cardiovascular de 1.32 en hombres y un 1.76 en mujeres por aumentos de 88.5mg/dl en el nivel de triglicéridos. Ajustando el nivel de triglicéridos con los valores de HDL-C y otros factores de riesgo cardiovascular, se disminuye el riesgo relativo atribuido al nivel de triglicéridos, pero es siempre significativo para ambos sexos (32, 33).

### **Manejo de la Hipertrigliceridemia**

- La Sociedad de Endocrinología como manejo inicial para tratar la hipertrigliceridemia leve - moderada utilizar como terapia la indicación de estilo de vida saludable, incluyendo consejo nutricional para alcanzar la dieta óptima, prescripción de actividad física adecuada y desarrollar un programa para reducir peso, sobre todo en pacientes con sobrepeso y obesidad (26).
- Hay evidencia de una relación lineal cuantitativa entre el reemplazo en la dieta de los carbohidratos por grasa y la disminución del nivel de triglicéridos. Cuando se reemplazan las grasas aterogénicas por grasas mono o polinsaturadas disminuye también el nivel de LDL-C, factor de riesgo principal para predicción de enfermedad cardiovascular (34, 35).
- La cantidad mínima de ejercicio requerido para reducir el aumento de triglicéridos postprandiales no se ha determinado, sin embargo, un periodo de 30 - 60 minutos de ejercicio aeróbico intermitente o ejercicio de resistencia de moderada intensidad, han mostrado ser efectivos para disminuir en plasma los niveles de VLDL y triglicéridos. el ejercicio aeróbico combinado con ejercicio de resistencia,

- mostró niveles de triglicéridos más bajos en hombres, que con solo ejercicios aeróbicos (36, 37).
- La hipertrigliceridemia severa y muy severa ( $> 1000\text{mg/dl}$ ) se recomienda tratarlas con una combinación de disminución en la dieta diaria del consumo de carbohidratos y grasa, asociado a tratamiento farmacológico para reducir riesgo de pancreatitis (38).
  - La meta de tratamiento recomendada en los pacientes con moderada hipertrigliceridemia es el no HDL-C.
  - El colesterol no HDL refleja la cantidad de colesterol en todas las partículas de lipoproteínas aterogénicas, se recomienda la medición en individuos con hipertrigliceridemia tanto para estratificación de riesgo como para meta secundaria para tratamiento (39).
  - Utilizar fibratos como primera línea de tratamiento para reducción de triglicéridos en pacientes con riesgo de presentar pancreatitis inducida por hipertrigliceridemia.
  - Los fibratos disminuyen los niveles de triglicéridos de 30 - 50% y en algunos casos puede aumentar el HDL-C (6, 40, 41).
  - En pacientes con pancreatitis inducida por hipertrigliceridemia, el tratamiento de las causas secundarias, asociado a la terapia con fibratos, logra mantener niveles  $<1000$  y con ello prevenir episodios recurrentes (42).
  - Se sugieren tres clases de fármacos (fibratos, niacina, ácidos grasos n-3) solos o en combinación con estatinas, para ser considerados opciones de tratamiento en hipertrigliceridemia moderada - severa.
  - En estudios realizados, los fibratos no han demostrado en general, beneficio en la reducción de mortalidad cardiovascular o total, aunque sí se ha disminuido el número de eventos cardiovasculares en pacientes con hipertrigliceridemia moderada, se describe que con cifras  $<200\text{mg/dl}$  en los pacientes, no existe beneficio comprobado al iniciar el tratamiento. (41, 43, 44).
  - Según estudios previos el fenofibrato no interviene con el metabolismo de estatinas y es el que se asocia con menor riesgo de presentación de miopatía, por lo cual es el preferido en tratamiento combinado con estatinas, teniendo en cuenta,

la precaución de utilizarlos en pacientes con insuficiencia renal por el riesgo de aumento de creatinina con su utilización (45).

- Las tres clases de fármacos aceptados para el tratamiento de hipertrigliceridemia presentan mecanismos de acción diferentes para disminuir los niveles de éstos lípidos en sangre, existe la posibilidad del potencial uso combinado de ellos, basado en los beneficios de sus mecanismos complementarios en la disminución de triglicéridos séricos (46).
- Se recomienda que las estatinas no deben usarse como monoterapia para Hipertrigliceridemia Severa o muy severa, pueden ser útiles en tratamiento de hipertrigliceridemia moderada, para modificar riesgo cardiovascular (26).
- Los inhibidores de HMG-CoA reductasa tienen un bajo efecto en reducción de triglicéridos, aproximadamente un 10 - 15%, el cual es dosis dependiente. Altas dosis de estatinas de alta intensidad como atorvastatina 80mg y rosuvastatina 40mg, son capaces de disminuir triglicéridos plasmáticos de 25 - 30%, por lo cual se pueden utilizar en pacientes con leve - moderada hipertrigliceridemia con elevación de no HDL-C para reducir riesgo cardiovascular en estos pacientes (46).

## **DIRECTRICES DEL COLEGIO AMERICANO DE CARDIOLOGÍA Y ASOCIACION AMERICANA DEL CORAZÓN PARA TRATAMIENTO DEL COLESTEROL SANGUÍNEO PARA REDUCCIÓN DEL RIESGO ATEROESCLERÓTICO CARDIOVASCULAR EN ADULTOS 2013**

### **Panorama general del desarrollo de las recomendaciones**

- Las recomendaciones expuestas en esta guía fueron realizadas utilizando estudios randomizados controlados, revisiones sistemáticas y metanálisis de estudios randomizados controlados, para actualizar las recomendaciones en la práctica clínica del tratamiento de los niveles de colesterol sanguíneo con el fin de reducir el riesgo de eventos por EACV (EAC, AVC, EAP).
- Se formularon recomendaciones fuertes y basadas en evidencia, para el tratamiento de colesterol para prevención primaria y secundaria de EACV en hombres y mujeres  $\geq 21$  años.
- ERC han demostrado que al disminuir los niveles de colesterol, reducen los eventos de EACV estableciendo un rol causal central de las partículas lipoproteicas que contienen colesterol aterogénico, particularmente el LDL-C, en la génesis de EAC y EACV (10).
- El uso de terapia farmacológica para reducir eventos por EACV se ha defendido, solamente se ha encontrado en ERC un aspecto terapéutico, que el uso de dosis fijas de drogas que disminuyen el colesterol para reducir el riesgo de EACV, con abundante evidencia en el grupo de las estatinas, por lo cual la guía se enfoca en los ERC realizados con estatinas para desarrollar las recomendaciones basadas en evidencia para reducir riesgo de EACV. No se encontraron ERC diseñados para evaluar el efecto de dosis ajustadas de tratamiento con estatinas para alcanzar metas especificadas previamente de LDL-C ni de no HDL-C, por lo cual las recomendaciones de tratamiento actual no son en relación a “metas específicas de lípidos” según el tipo de paciente que reciba el medicamento (10).

- Se determinó que se requieren nuevos ERC para determinar la estrategia óptima que produzca la mayor reducción en eventos por EACV, con el mejor margen de seguridad (10).
- La guía actual no brinda un enfoque integral para detección, evaluación y tratamiento de los desórdenes lipídicos, ni fue pensada para manejo de lípidos con otros propósitos que no fueran reducir el riesgo de EACV, se plantea una exposición de las guías en forma de preguntas relevantes para la práctica clínica (10).

### **Inicio de terapia con estatinas**

- Hay evidencia consistente que respalda el uso de estatinas para prevención de EACV en individuos con alto riesgo en prevención primaria, y en todos los individuos con eventos previos, para prevención secundaria, si éstos individuos no presentan ICC NYHA II - IV, ni se encuentran en TRR con hemodiálisis. (47, 48).
- En los ERC revisados, el uso de terapia estatínica de intensidad moderada con disminución de LDL-C aproximadamente 30 - <50%, o de alta intensidad logrando bajar el LDL-C >50% es un factor crítico en reducir los eventos por EACV. Hay disminución del riesgo de eventos por EACV desde el valor de referencia de LDL-C > ó = a 70mg/dl, la reducción absoluta de episodios, es proporcional al riesgo absoluto basal del individuo (10).
- La terapia estatínica es recomendada para individuos con riesgo aumentado de EACV, quienes probablemente tengan un beneficio neto en términos de reducción potencial de riesgo por EACV sin efectos adversos importantes.
- Identificaron, según los ERC revisados, cuatro grupos de individuos, en quienes la reducción de riesgo de EACV, claramente sopesaba el riesgo de eventos adversos:
  - Prevención secundaria en pacientes con clínica de EACV, definida como SCA, historia de IAM, angina estable o inestable, revascularización arterial en cualquier territorio, AVC, ICT y EAP de origen aterosclerótico (49, 50, 51, 52, 53).

- Prevención primaria en individuos con elevaciones primarias de LDL-C >190mg/dl. (54).
  - Prevención primaria en pacientes de 40 - 75 años, con DM-2, que tengan niveles de LDL-C 70 - 189mg/dl (10).
  - Prevención primaria en individuos sin DM-2, que presenten un riesgo estimado de EACV (IAM no fatal, muerte por EAC, AVC fatal o no fatal) a 10 años > ó = a 7.5% según la calculadora de riesgo (10).
- 
- Pacientes de 40 - 75 años, con riesgo de 5 - 7.5% de EACV a 10 años, con LDL-C 70 - 189mg/dl han presentado ~~en estudios~~ evidencia moderada que respalda el uso de estatinas para prevención primaria, sin embargo, se recomienda discusión entre el médico y paciente para decidir su utilización (10).
  - Pacientes sin clínica de EACV ni DM, que presenten un LDL-C entre 70 - 189mg/dl, deben valorar el riesgo de eventos a 10 años, para determinar el inicio de terapia con estatinas (55, 56, 57, 58, 59).

### **Evidencia de utilizar metas para LDL-C y no HDL-C en prevención secundaria de EACV**

- Se revisaron 19 ERC sin encontrarse datos de tratamiento o titulación a una meta específica de LDL-C (<100mg/dl ó <70mg/dl) en adultos con clínica de EACV. Tampoco se encontraron ERC sobre tratamiento de niveles establecidos de no HDL-C (60 ,61 , 62).
- La mayoría de ERC confirman la eficacia de la reducción del colesterol en mejorar los resultados clínicos, en pacientes con EACV usando una dosis fija de estatinas para disminuir los niveles de LDL-C (10).

## **Evidencia de utilizar metas para LDL-C y no HDL-C en prevención primaria de EACV**

- Cuatro ERC confirmaron la eficacia de reducción de colesterol en mejorar los resultados clínicos de pacientes sin EACV utilizando dosis fijas de terapia estatínica para disminuir niveles de LDL-C (10).
- No se encontraron ERC que evaluaran la titulación de todos los individuos en un grupo de tratamiento para objetivos específicos de LDL - C <100 mg/dl ó < 70mg/dl (1).
- No se encontraron ERC que informaran sobre tratamiento de los niveles de no HDL-C (60, 61, 62).

## **Intensidad de la terapia con estatinas en prevención primaria y secundaria**

- Se define la intensidad de la terapia con estatinas en base a la respuesta media esperada de LDL-C a una estatina en una dosis específica. La diferencia entre la terapia con estatinas por la reducción porcentual en niveles de LDL-C, es basada en la evidencia de que, la reducción relativa en el riesgo de EACV de la terapia con estatinas está relacionada con el grado en que LDL-C es disminuido.
- No existe diferencia demostrada entre estatinas específicas y dosis utilizadas en ERC de prevención primaria y los ERC de prevención secundaria, reducen el riesgo de EACV similar en ambas poblaciones (10).
- Se describe una extensa evidencia que demuestra que la terapia estatínica de alta intensidad reduce eventos por EACV en mayor cantidad, que la terapia con estatinas de moderada intensidad en individuos con clínica de EACV (49, 51, 63, 64).
  - La terapia estatínica de alta intensidad debe iniciarse en adultos <75 años con clínica de EACV, que no reciban estatinas, en caso de recibirlas de baja o moderada intensidad debe aumentarse la intensidad, a menos que presenten intolerancia a la terapia de alta intensidad o cualquier efecto secundario. El tratamiento con estatinas de moderada intensidad será segun-

da opción en los pacientes que no se pueda utilizar alta intensidad. (39, 60, 65, 66, 67, 68)

- En pacientes >75 años no hay evidencia de beneficio en reducción de eventos por EACV con el uso de terapia de alta intensidad con estatinas, comparado con moderada intensidad, por lo cual se recomienda ésta última para individuos en ese rango de edad con clínica de EACV, es razonable mantener terapia de alta intensidad en individuos que la utilizaron antes de 75 años y la toleran adecuadamente (10).

### **Prevención primaria en individuos >21 años con LDL-C > o = 190mg/dl**

- Individuos con elevaciones primarias severas de LDL-C tienen un riesgo para eventos por EACV alto de por vida, en relación al largo tiempo de exposición a la elevación de LDL-C por causas genéticas (54).
  - En la mayoría de estudios se ha demostrado que cada reducción de 39mg/dl en LDL-C con terapia estatínica reduce el riesgo de EACV alrededor de 20%.
  - Estos pacientes deben tratarse con control estricto de otros factores de riesgo cardiovascular y reducción marcada de la concentración de LDL-C (>50%) con terapia estatínica de alta intensidad.
- Pacientes que no logren la disminución deseada de LDL-C con estatinas, puede necesitarse terapia complementaria con otro grupo farmacológico hipolipemiante (10).
- Se debe realizar tamizaje por dislipidemia en los familiares de éstos individuos, en relación al carácter genético de los trastornos, y así buscar otros miembros que se beneficien del tratamiento (10).
- Se debe evaluar a los pacientes por causas secundarias de elevaciones severas de LDL-C (>190mg/dl) e hipertrigliceridemia moderada - severa (>500mg/dl) y tratarse adecuadamente en caso de presentar alguna, las más frecuentes, como exceso de consumo de alcohol, DM no controlada y albuminuria manifiesta.

## **Prevención primaria en individuos con Diabetes Mellitus**

- Hay alto nivel de evidencia que respalda el uso de estatinas de moderada intensidad en personas con diabetes entre 40 - 75 años (10).
- Se puede extrapolar la evidencia de reducción de eventos con terapia estatínica de alta intensidad en individuos no diabéticos con riesgo estimado a 10 de EACV >7.5%, para recomendar preferir el uso de estatinas de alta intensidad en individuos con diabetes, que tienen un riesgo >7.5% de eventos por EACV a 10 años (10).
- Pacientes con diabetes <40 años o >75 años, con niveles de LDL-C <70mg/dl, se debe individualizar la terapia con estatinas en consideración del riesgo - beneficio y según las preferencias del paciente (10).

## **Prevención primaria en individuos sin diabetes y con LDL-C 70 - 189mg/dl**

- En este grupo de pacientes sin clínica de EACV se recomienda el inicio de la terapia con estatinas basada en el riesgo estimado de EACV a 10 años (10).
- Se encontraron tres ERC con individuos que presentaban colesterol entre 70 - 190mg/dl, se demostró un beneficio en reducción de riesgo de EACV con el inicio de terapia estatínica de moderada o de alta intensidad en individuos de 40 - 75 años, con un riesgo estimado a 10 años de EACV >7.5%, por lo cual se recomienda iniciar terapia con estatinas en este grupo de pacientes (10).
- No se encontraron datos para individuos de 21 a 39 años, existe muy poca información para pacientes >75 años (10).
- Personas de 40 - 75 años con riesgo calculado a 10 años de EACV <5% tienen un beneficio neto muy pequeño, por lo cual se debe discutir con el paciente los beneficios potenciales en comparación con los efectos secundarios (10).
- Factores que pueden contribuir a la evaluación del riesgo, incluyen (10):
  - Elevación primaria de LDL-C >160mg/dl o evidencia de hiperlipidemias genéticas.

- Historia familiar de EACV en primer grado, masculino con inicio <55 años y femenino con inicio <65 años.
  - PCR ultrasensible  $\geq 2$  mg/L.
  - Score coronario de calcio  $>$  percentil 75 para la edad, sexo y raza o  $>300$  Agatston.
  - Índice tobillo - brazo  $<0.9$ .
- Se requieren nuevos ERC para determinar edad óptima de inicio de terapia estatínica y reducir el riesgo de EACV, determinando la óptima duración de ésta terapia (10).

### **Optimización de la terapia estatínica**

- Los individuos que ameritan según las recomendaciones, terapia con estatinas, deben tratarse con la máxima intensidad de estatina apropiada, que no cause efectos secundarios (10).
- Hay que valorar la respuesta terapéutica al tratamiento, monitorizando los indicadores previos al tratamiento:
  - Reducción del nivel LDL-C basal  $> 50\%$  en pacientes con tratamiento estatínico de alta intensidad, reducción de 30- 50% del LDL-C basal en individuos con terapia estatínica de moderada intensidad (10).
  - Los porcentajes de reducción son un indicador de adherencia, no se utilizan como estándares de tratamiento (10).
  - Pacientes con EACV cuentan con niveles de LDL-C  $<100$  mg/dl y se encuentran con terapia estatínica de moderada intensidad, la evidencia sugiere que la utilización de estatinas de alta intensidad provee una mayor reducción en eventos por EACV (10).
  - No hay evidencia de que la dosificación o combinación con otras terapias hipolipemiantes para alcanzar un nivel específico de LDL-C o no HDL-C mejore resultados, ni el número de eventos por EACV. No se recomienda su uso como medida de práctica.

## **DIRECTRICES DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE CARDIOLOGÍA Y LA SOCIEDAD EUROPEA DE ATEROESCLEROSIS PARA MANEJO DE DISLIPIDEMIAS**

### **Riesgo cardiovascular: determinación y niveles de riesgo**

- Riesgo cardiovascular en el contexto de las recomendaciones de estos grupos, significa la posibilidad de una persona de desarrollar un evento cardiovascular fatal o no fatal en un periodo de tiempo definido (1).
- Actualmente hay una gran disponibilidad de sistemas de cálculo de riesgo cardiovascular revisados ampliamente (Framingham, SCORE, ASSIGN, Q - Risk, PROCAM, Reynolds, CUORE, “the Pooled Cohort equations” y Globorisk), se recomienda el uso del SCORE en la guía actual, ya que es un sistema que se puede recalibrar para utilizar en diferentes poblaciones, según los cambios en la mortalidad cardiovascular y prevalencia de factores de riesgo. Se han fabricado tablas para regiones de alto y bajo riesgo CV, para facilitar la estimación de riesgo total, tanto en personas aparentemente sanas sin ECV documentada, como en pacientes con ECV documentada. Éste sistema estima el riesgo acumulativo a 10 años de presentar un primer evento aterosclerótico fatal (IAM, AVC, muerte súbita u otra enfermedad oclusiva arterial), para obtener el riesgo total de eventos ECV (fatales y no fatales) el puntaje obtenido debe multiplicarse por 3 en hombres y por 4 en mujeres (1).
  - Según la escala, son automáticamente de muy alto riesgo de ECV los pacientes con ECV documentada, DM 1 y 2, niveles muy altos de factores de riesgo individuales e IRC.
  - Es recomendable utilizar el cálculo de riesgo para determinar el riesgo cardiovascular total en todos los individuos que se valoren médicamente, ya que pueden presentar varios factores de riesgo que en combinación correspondan a alto riesgo CV total y no se perciba inicialmente.
  - Evaluaciones del sistema han mostrado que los coeficientes no son constantes con la edad, por lo cual esta calculadora de riesgo sobrestima el

mismo en individuos >65 años, por lo cual la toma de decisiones en relación al riesgo calculado en esta población debe analizarse para determinar el tratamiento, según el riesgo - beneficio de la medicación en caso de ser instaurada.

- La determinación de que un país es de bajo riesgo, alto o muy alto riesgo CV se basa en las tasas de morbilidad por ECV; <225/100000 en hombres y <175/ 100000 en mujeres se considera bajo riesgo, >450/100000 para hombres y >350/100000 para mujeres se considera muy alto riesgo, los números intermedios se consideran países de alto riesgo.
- Pacientes con clasificación de riesgo intermedio por la calculadora, que presenten otros factores de riesgo alterados deben reclasificarse en base a estos, ya que cuentan con mayor riesgo CV que el determinado, los principales factores adicionales validados como modificadores del riesgo CV calculado son:
  - CAC score >400 unidades Agatstone
  - ABI <0.9 ó >1.40
  - Velocidad de la onda de pulso aórtica de 10m/s y presencia de placas en ultrasonido de carótidas
- El riesgo total CV es parte de un continuo cambio en el individuo, los puntos de referencia utilizados para definir alto riesgo son basados en los niveles a los cuales se ha observado beneficio de tratamiento intensivo en los estudios clínicos, sin embargo los individuos de moderado riesgo deben de recibir recomendaciones de cambios en estilo de vida y en ocasiones terapia para control de factores de riesgo identificados como dislipidemia e Hipertensión Arterial, en caso de presentarlos, para prevenir un eventual aumento de riesgo total CV a futuro. Los pacientes de bajo riesgo deben de aconsejarse para mantener ese estatus, promoviendo las medidas de prevención (1).

## Estrategias de intervención basadas en riesgo CV

Todas las sugerencias de intervenciones en la guía se realizaron en función del riesgo CV total y el nivel de LDL-C, respaldado en metanálisis y ERC que mostraron consistente reducción del riesgo de ECV, en respuesta a la disminución de niveles de CT y LDL-C (10, 69).

**Tabla 3. Estrategias de intervención en función del riesgo CV total y nivel de LDL-C**

Riesgo CV total % (SCORE)	Niveles de LDL - C (mg/dl)				
	< 70	70 - <100	100 - <155	155 - <190	> o = 190
<1	No intervención en lípidos	No intervención en lípidos	No intervención en lípidos	No intervención en lípidos	Intervención estilo de vida / considerar terapia farmacológica si no se controla
Clase a / Nivel b	I / C	I / C	I / C	I / C	IIa / A
>1 a <5	No intervención en lípidos	No intervención en lípidos	Intervención estilo de vida / considerar terapia farmacológica si no se controla	Intervención estilo de vida / considerar terapia farmacológica si no se controla	Intervención estilo de vida / considerar terapia farmacológica si no se controla
Clase a / Nivel b	I / C	I / C	IIa / A	IIa / A	IIa / A

>5 a <10 o alto riesgo	No interven- ción en lípidos	Intervención estilo de vida / considerar terapia far- macológica si no se con- trola	Intervención estilo de vida y terapia far- macológica concomitante	Intervención estilo de vida y terapia far- macológica concomitante	Interven- ción estilo de vida y terapia farmacoló- gica con- comitante
Clase a /Nivel b	Ila / A	Ila / A	Ila / A	I / A	I / A
>10 o muy alto riesgo	Intervención estilo de vida / considerar terapia farma- cológica	Intervención estilo de vida y terapia far- macológica concomitante	Intervención estilo de vida y terapia far- macológica concomitante	Intervención estilo de vida y terapia far- macológica concomitante	Interven- ción estilo de vida y terapia farmacoló- gica con- comitante
Clase a /Nivel b	Ila / A	Ila / A	Ila / A	Ila / A	Ila / A

CV = cardiovascular, LDL - C = colesterol de lipoproteína de baja densidad, SCORE = Estimación Sistemática de Riesgo Coronario.

a Clase de la recomendación.

b Nivel de evidencia de la recomendación.

En pacientes con IAM la terapia con estatinas debe considerarse independientemente de los niveles de CT.

**Fuente. ESC/EAS Guidelines 2016.**

## **Evaluación de parámetros de laboratorio para lípidos y apolipoproteínas**

- Es indicado realizar tamizaje para dislipidemia en hombres >40 años y mujeres >50 año, con manifestaciones clínicas de ECV, condiciones patológicas asociadas con aumento de riesgo para ECV y siempre que se considere en un paciente que deba realizarse detección de factores de riesgo por alguna condición individual en particular a criterio clínico (1).
- Los análisis sugeridos para evaluar la condición basal de los lípidos son: CT, triglicéridos, HDL-C, LDL-C calculado con la fórmula de Friedewald cuando sea posible y no HDL-C. Cuando hay disponibilidad de utilizar la medición de apoB se considera equivalente a la medición de no HDL-C (1).
- Se ha demostrado en recientes estudios que los resultados del análisis de lípidos en ayunas o niveles postprandiales brindan resultados similares para CT, LDL-C y HDL-C, los triglicéridos se ven afectados directamente por la ingesta resultando promedio 27mg/dl más altos, lo cual puede aumentar dependiendo del tipo de comida y tiempo desde la ingesta hasta la medición (1).
- Para estimación de riesgo ambas determinaciones tienen similar predicción, pueden usarse en tamizaje y en la estimación general de riesgo de los pacientes (70, 71), en pacientes con dislipidemia severa que cursen con hipertrigliceridemia, para seguimiento, se recomienda análisis de muestras en ayunas, sin embargo también se ha visto asociación entre hipertrigliceridemia y disminución en los niveles de HDL-C, así como aumento del nivel de LDL-C con partículas pequeñas y densas, por lo cual se han mostrado, como un factor de riesgo CV independiente (33, 72). Estudios recientes sugieren que los niveles postprandiales de triglicéridos pueden brindar información de la cantidad de remanentes de lipoproteínas asociadas con aumento del riesgo CV, por lo cual para evaluación de riesgo se pueden utilizar muestras postprandiales para análisis. (71, 73, 74, 75).

## Metas de tratamiento

- Se conoce ampliamente la importancia de disminuir el LDL-C plasmático para reducir el riesgo aterosclerótico cardiovascular en adultos (10). Se difiere con la opinión de las recomendaciones actuales de AHA/ACC de utilizar altas dosis de estatinas en todos los individuos de alto riesgo sin importar el nivel basal de LDL-C, ya que no existen ERC que respalden la indicación (1).
- Los beneficios relacionados a la reducción de LDL-C no son específicos para la terapia con estatinas, no se ha definido el nivel de LDL-C bajo el cual el beneficio cese y ocurra daño al individuo tratado (76).
- Los expertos piensan, que se debe individualizar el riesgo CV total, lo cual puede ser más específico si se definen metas, también mejora la comunicación entre el médico y el paciente, facilitando la adherencia al tratamiento; por lo cual la recomendación actual mantiene un enfoque de meta para el manejo de lípidos y los objetivos tratados se definen basados en el nivel de riesgo CV total determinado en el individuo (1).
- El enfoque objetivo para manejo de lípidos está dirigido principalmente a la reducción de LDL-C, las metas son las siguientes (1):
  - Pacientes con muy alto riesgo CV total, lograr LDL-C <70mg/dl es la meta, se debería lograr al menos una reducción del 50% respecto al nivel basal.
  - Individuos con alto riesgo CV total, alcanzar LDL-C <100mg/dl es la meta, se debería lograr al menos una reducción del 50% respecto al nivel basal.
  - Personas con moderado riesgo CV total, deben llegar a LDL-C <115mg/dl como meta.
- Cuando se utilizan objetivos secundarios para el tratamiento las recomendaciones son las siguientes (1):
- No HDL-C <100mg/dl en pacientes de muy alto riesgo CV total y <130mg/dl en individuos de alto riesgo. (54, 77).
- ApoB <80mg/dl en personas con muy alto riesgo CV total y <100mg/dl en las que tengan alto riesgo. (54, 78).
- La meta específica para no HDL-C debe ser 30mg/dl más alta, que la meta correspondiente en LDL-C según el riesgo del individuo (1).

- Actualmente, no se cuenta con niveles meta específicos de HDL-C o triglicéridos determinados en estudios clínicos (1).

## **Recomendaciones en estilo de vida para mejorar el perfil de lípidos plasmáticos**

- Recomiendan disminuir la ingesta calórica y aumentar el consumo energético en todos los pacientes con exceso de peso y/u obesidad abdominal, ya que se ha determinado que el sobrepeso, obesidad y la grasa abdominal contribuyen a la dislipidemia (79).
- La reducción de peso corporal en pequeño o gran porcentaje mejora las anormalidades lipídicas y mejora otros factores de riesgo CV en individuos con dislipidemia (80, 81).
- La actividad física debe ser recomendada con una meta de ejercicio regular al menos 30min/d (82).
- Es aceptable el consumo de alcohol moderado (2 tragos en hombres y 1 trago en mujeres), solamente en caso de que cuenten con niveles normales de triglicéridos.
- La cesación del consumo de tabaco ha demostrado beneficios claros en disminuir el riesgo CV total, especialmente modificando concentraciones de HDL-C (83)

## **Fármacos para tratamiento de hipercolesterolemia**

- Estatinas
  - Son las drogas más estudiadas en prevención de ECV. Un gran número de estudios han demostrado que estos fármacos reducen la morbimortalidad CV, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria y en todas las edades, en ambos sexos.
  - Su uso ha demostrado enlentecimiento e incluso regresión en la aterosclerosis coronaria (49, 84, 85, 86, 87).

- Se describe que, además de su reducción de LDL-C directamente relacionada al tipo y dosis de fármaco utilizado, disminuyen 30 - 50% los niveles de triglicéridos y pueden aumentar 5 - 10% el nivel de HDL-C.
- Los síntomas musculares son los efectos adversos más comúnmente descritos con el tratamiento, la rabdomiolisis es la forma más severa descrita, con una baja frecuencia (88).
- Se pueden observar moderadas elevaciones de ALT durante el tratamiento con estos fármacos, no se han visto asociados con hepatotoxicidad real o disfunción severa, por lo cual actualmente no se recomienda su monitoreo rutinario durante el tratamiento (89).
- La combinación con fibratos puede aumentar el riesgo de miopatía cuando se utiliza gemfibrozilo con fenofibrato, ciprofibrato y bezafibrato se describe un porcentaje muy bajo (90, 91).
- Drogas adicionales como los secuestradores de ácidos biliares, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de la enzima PCSK9, ácido nicotínico y combinaciones de estos, asociados a la terapia con estatinas son descritos y respaldados como parte del tratamiento disponible para el manejo de la hipercolesterolemia (1).

## **Fármacos para tratamiento de hipertrigliceridemia**

- Triglicéridos y riesgo de enfermedad CV
  - Se han descrito datos recientes del rol de las lipoproteínas ricas en triglicéridos como factor de riesgo para ECV (92).
  - Estudios prospectivos han reportado que los niveles postprandiales de triglicéridos predicen el riesgo de EAC más asertivamente que los niveles en ayunas. (1)
  - Se señala la importancia de que la hipertrigliceridemia sea un factor de riesgo de ECV, ya que aproximadamente un tercio de los adultos tienen niveles de triglicéridos >150mg/dl, lo cual puede responder a diferentes cau-

sas, con una naturaleza poligénica que se convierte en la relación más importante con la prevención de la ECV (1).

- Definición de hipertrigliceridemia.
- En la literatura hay diferentes niveles para la clasificación de los grados de hipertrigliceridemia, en este consenso se considera lo siguiente:
  - Leve - moderada hipertrigliceridemia es definida por niveles plasmáticos de triglicéridos  $>150\text{mg/dl}$  y  $<880\text{mg/dl}$  (93).
  - La hipertrigliceridemia severa se considera al presentar niveles  $>880\text{mg/dl}$  (93).
- La hipertrigliceridemia severa es rara y generalmente está asociada a mutaciones genéticas, además se relaciona con riesgo elevado para desarrollar pancreatitis aguda.
- Estrategias para control de los niveles plasmáticos de triglicéridos (1):
- Es deseable mantener un nivel de triglicéridos en ayunas  $<150\text{mg/dl}$ . Lo primero que se recomienda, en los casos con un nivel elevado, es considerar las posibles causas de hipertrigliceridemia y evaluar el riesgo CV total del individuo. La meta primaria es alcanzar el nivel de LDL-C recomendado según el nivel de riesgo CV del paciente, ya que la evidencia del beneficio de la disminución de triglicéridos en reducción del riesgo CV en estudios clínicos, es mínima en comparación con lo que ha demostrado minimizar los niveles de LDL-C. Sin embargo, la evidencia reciente de que los triglicéridos son un factor independiente de riesgo debe motivar a lograr también su reducción. Se ha descrito el aumento de riesgo CV en individuos si el nivel de triglicéridos en ayunas son  $>150\text{mg/dl}$ . (93)
- Solamente se debe considerar iniciar terapia farmacológica para disminuir triglicéridos en pacientes de alto riesgo CV con niveles  $> 200\text{mg/dl}$  que no logren disminuirse con cambios en estilo de vida.
- Estatinas:
- Son la terapia de primera línea para reducir tanto el riesgo CV total, como los niveles de triglicéridos moderadamente elevados.

- Las estatinas de alta intensidad (atorvastatina, rosuvastatina) han demostrado importante reducción de niveles de triglicéridos, especialmente con dosis altas.
- Fibratos:
- Los efectos clínicos de los fibratos son derivados principalmente de 5 ERC prospectivos, donde éstos medicamentos fueron añadidos a la terapia con estatinas: HHS, VA - HIT, BIP, FIELD, ACCORD. (6, 52)
  - Solamente ACCORD analizó el efecto del fibrato como una adición al tratamiento con estatinas.
  - No se han observado beneficios generales en dos metanálisis recientes (94, 95). Metanálisis previos describen la reducción de eventos mayores por ECV en pacientes con hipertrigliceridemia y bajo HDL-C en los grupos de pacientes tratados con fibratos, pero sin reducción en eventos totales por ECV, ni en la mortalidad total (96, 97).
  - La eficacia general de los fibratos en ECV es débil en comparación con las estatinas, se requieren nuevos ERC para confirmar los resultados controversiales de los estudios existentes (1).
- Los principales efectos secundarios reportados con estos fármacos son la miopatía, la elevación de enzimas hepáticas y la colelitiasis. Se reporta intolerancia gastrointestinal en <5% de los pacientes, y exantemas en piel en <2%. Se han descrito elevaciones transitorias y reversibles de creatinina relacionadas con el consumo de todos los fibratos, probablemente en relación con su mecanismo de excreción renal (1).
- Se describe también el uso de ácido nicotínico y ácidos grasos, omega 3 para tratamiento de hipertrigliceridemia, con evidencia variada en relación a su eficacia (1).

## TERAPIAS FARMACOLÓGICAS PARA CONTROL DE LÍPIDOS

### **Estatínicos**

Son los fármacos más eficaces y mejor tolerados para tratar dislipidemia. Son inhibidores competitivos de la HMG - CoA reductasa que catalizan una parte temprana cineticolimitante de la biosíntesis del colesterol. Dosis altas de los estatínicos más potentes (atorvastatina, simvastatina y rosuvastatina) también disminuyen las concentraciones de triglicéridos por aumento de las VLDL. Comparten todos los tipos disponibles actualmente la intervención en la conversión de HMG - CoA en mevalonato, catalizada por la enzima HMG - CoA reductasa, la cual inhibe competitivamente, ya que los estatínicos poseen un grupo lateral, semejante en su estructura a la HMG - CoA, con lo cual es reversible la unión al sustrato natural de la enzima (4, 13).

Estudios comparativos en humanos han corroborado la eficacia e inocuidad de la simvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina y rosuvastatina para disminuir el número de episodios letales y no letales de EAC, ACV y mortalidad total (4, 13).

Laboratorios Merk obtuvo el primer estatínico formulado, la lovastatina, cuyo uso fue aprobado en EUA para uso en seres humanos, aislada de *Aspergillus*. Con modificaciones químicas de la primera molécula se obtuvo posteriormente pravastatina y simvastatina, luego se crearon otros compuestos sintéticos con una estructura diferente, conocidos como atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina y pitavastatina (4, 9, 13).

La lovastatina y la simvastatina son profármacos que se modifican en el hígado hasta obtener la forma activa. Pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina se administran como forma activa (4).

El principal efecto de este grupo de fármacos es la disminución de concentraciones de LDL-C debido a la fracción similar al ácido mevalónico que inhibe competitivamente la reductasa de HMG - CoA, cuando realiza la conversión del ácido mevalónico a mevalonato; mediante esta inhibición se bloquea la fase temprana de la biosíntesis del colesterol en el hígado. Secundariamente se aumenta la expresión del gen del receptor de LDL, al disminuir el colesterol libre dentro de los hepatocitos, se separan los SREBP de la membrana y son llevados al núcleo, donde aumenta la síntesis de los receptores de LDL y disminuye su degradación. Mediante la presencia de más número de receptores de LDL en la superficie de los hepatocitos hay más extracción de LDL desde la sangre, por lo cual disminuye la cantidad de LDL-C (4, 9, 13).

Se ha visto en algunos estudios, que los estatínicos también disminuyen la eliminación de los precursores de LDL (VLDL, IDL), reduciendo la producción de VLDL por el hígado. Los restos de VLDL e IDL tienen apoE, por lo cual un aumento en el número de receptores de LDL inducido por estatínicos, que reconocen apoB-100 y apoE aumenta la captación y eliminación de estos precursores. Además la disminución en la producción de VLDL por el hígado inducida por los estatínicos es mediada por la presencia de una menor síntesis de colesterol, el cual es un componente necesario de las VLDL. Este mecanismo también explica la acción de reducción de los triglicéridos que tienen los estatínicos y la disminución en los niveles de LDL-C en individuos con Hipercolesterolemia Familiar homocigota (4, 9, 13).

Los estatínicos pueden disminuir concentraciones de triglicéridos >250mg/dl según el tipo de estatina y la intensidad administrada, pueden reducir un rango de 35 - 45% con administración de medicamentos de alta intensidad en individuos en ayunas (4, 13).

En los estudios realizados con individuos que presentan niveles adecuados de HDL-C para su género se ha observado un aumento del 5 - 10% en el nivel de esta lipoproteína, independiente del tipo o dosis de estatina utilizada. En pacientes

con HDL-C bajo para su género se han observado diferencias en el aumento, entre las estatinas, rosuvastatina ha demostrado que puede aumentar hasta 15 - 20% los niveles en pacientes con hipertrigliceridemia. Se requieren más estudios en esta población para determinar estas diferencias terapéuticas entre las clases de medicamentos disponibles (4, 9, 13).

Los niveles de LDL-C disminuyen 20 - 55% al utilizar estatínicos según la dosis y tipo utilizado. Al analizar las relaciones de las dosis y respuesta para todos los estatínicos se demostró que la eficacia para disminuir el LDL-C es lineal logarítmicamente, disminuye en promedio 6% el LDL-C, cada vez que se duplica la dosis. En 7 - 10 días se alcanzan los efectos máximos en las concentraciones de colesterol plasmático, independientemente del nivel basal de LDL-C (4, 9).

**Tabla 4. Dosis de estatínicos (en mg) necesarios para lograr disminuciones en las concentraciones de colesterol de LDL, respecto a las cifras iniciales.**

	20 - 25%	26 - 30%	31 - 35%	36 - 40%	41 - 50%	51 - 55%
Atrovastatina	-	-	10	20	40	80
Fluvastatina	20	40	80	-	-	-
Lovastatina	10	20	40	80	-	-
Pitavastatina	-	1	2	4	-	-
Pravastatina	10	20	40	-	-	-
Rosuvastatina	-	-	-	5	10	20 / 40
Simvastatina	-	10	20	40	80	-

**Fuente. Goodman y Guilman 12ava edición.**

Se recomienda iniciar el tratamiento de un individuo con la dosis por medio de la cual se alcance el objetivo terapéutico deseado, en cuanto a disminución de LDL-C para evitar subtratamiento en el paciente. Debido a que la síntesis de colesterol

por el hígado alcanza su máxima actividad entre las 0h y las 2 am, estos medicamentos se deben consumir en la noche en su mayoría, ya que su semivida promedio es 4h, a excepción de atorvastatina y rosuvastatina que tienen una semivida larga y permite administrarlas a cualquier hora del día (4, 9, 13).

Dentro de los efectos pleiotrópicos de los estatínicos se ha visto que su administración mejora la producción de ON, vasodilatador producido por el endotelio, mejorando su función de contracción - relajación, independientemente de los cambios en la concentración de colesterol en sangre. Además se ha observado que la utilización de estatínicos alteran la estabilidad de la placa aterosclerótica, la infiltración de monocitos al interior de la pared arterial y también bloqueando la proliferación de células de m. liso e intensificando la apoptosis, lo cual podría retardar la hiperplasia inicial y la nueva estenosis. La modificación oxidativa del LDL-C es fundamental para mediar la captación del colesterol de LDL por el macrófago y en los procesos de toxicidad dentro de la lesión, se ha visto que las estatinas disminuyen la susceptibilidad de las LDL a la oxidación (4, 9, 13).

Los estatínicos se absorben de forma variable a nivel intestinal de 30 - 80%, todos se administran en la forma activa, excepto simvastatina y lovastatina que se activan hasta ser metabolizados en el hígado. Todas las estatinas presentan captación de primer paso en el hígado, mediado principalmente por el transportador de aniones orgánicos (OATP1B1), los metabolitos de casi todos estos medicamentos tienen poca capacidad inhibitoria de la HMG - CoA reductasa. Se unen a proteínas en el plasma >92% de los estatínicos y sus metabolitos. Al ser metabolizados por el hígado, los metabolitos se eliminan por heces >70%. Los fármacos que inhiben OATP1B1, así como los que inhiben o inducen el citocromo CYP3A4 provocan interacciones con éste grupo de fármacos (4, 9, 13).

## **Derivados del ácido fibríco: activadores de PPAR**

El éster clofibrato es el prototipo de los derivados del ácido fibríco, es un ácido no halogenado, lo cual lo diferencia de los medicamentos posteriores que son halogenados. Se han obtenido análogos del ácido fibríco, como el fenofibrato, bezafibrato y el ciprofibrato, utilizados actualmente a nivel mundial (4, 9, 13).

Actualmente no se conoce detalladamente el mecanismo por el cual los fibratos disminuyen o aumentan la HDL. Se piensa que la interacción con receptores activados por el PPAR, de los cuales hay tres isotipos, alfa, beta y gamma, que regulan la transcripción génica. Los fibratos se ligan a PPARalfa expresado principalmente en hígado y tejido adiposo pardo, por lo que disminuyen los triglicéridos por estimulación de la oxidación de ácidos grasos mediada por ese isotipo, una mayor síntesis de LPL y menor expresión de apoC-III. El aumento de LPL estimula la eliminación de lipoproteínas con abundantes triglicéridos, mientras que la disminución de apoC-III por el hígado estimularía la eliminación de VLDL, mediada por el receptor. El aumento de HDL - C dependen de estimulación de la expresión de apoA-I y apoA-II por parte de PPARalfa, que produce el aumento de la lipoproteína, se ha visto que el fenofibrato es el más efectivo en este mecanismo. El aumento de producción de SREBP-1 por el hígado, mediada por PPARalfa, aumenta la expresión de los receptores de LDL hepáticos, disminuyendo la concentración plasmática de partículas de LDL-C, incluyendo las pequeñas, densas y de más fácil oxidación (4, 9, 13).

Los efectos de los derivados del ácido fibríco en la cantidad de lipoproteínas difieren mucho, dependen del perfil inicial de lipoproteína, de la presencia o ausencia de una hiperlipoproteinemia genética y del fibrato utilizado para el tratamiento. Individuos con hipertrigliceridemia leve, logran con la administración de fibratos disminuir concentraciones de triglicéridos incluso 50% y aumentar las concentraciones de HDL aproximadamente 15%, el LDL-C no cambia o puede aumentar. Los fibratos de segunda generación (fenofibrato, bezafibrato y ciprofibrato) disminuyen VLDL semejante a gemfibrozilo pero con mayor disminución en LDL-C (15-20%). Pacientes con hipertrigliceridemia moderada a severa con el uso de fibratos tienen

disminución similar en triglicéridos, pero frecuentemente aumentan LDL-C en 10 a 30% (4, 9, 13).

Los fibratos son fármacos de primera elección para el tratamiento de hipertriglicéridemia grave y síndrome de quilomicronemia, asociado a disminución de la ingesta de grasa y alcohol, disminuyen la síntesis de triglicéridos e intensifican la eliminación por el hígado, logrando niveles menores a 1000mg/dl, evitando así episodios de pancreatitis (4, 9, 13).

En algunos estudios con gemfibrozilo y fenofibrato globalmente se ha visto disminución del porcentaje de trastornos cardiovasculares letales y no letales, sin efecto significativo en la mortalidad total. Los subgrupos con mayor beneficio han sido individuos que presentan mayores niveles de VLDL solo o en combinación con LDL-C y los que tuvieron menores concentraciones de HDL-C (menos de 35mg/dl). El gemfibrozilo se administra en dosis de 600mg dos veces al día 30min antes del desayuno y la cena. El fenofibrato se puede encontrar en dos presentaciones, el dimetil éster del ácido fenofíbrico, que debe ser metabolizado por el hígado para producir ácido fenofíbrico al metabolizarse (que es la forma activa), o la presentación más reciente de sal colínica del ácido fenofíbrico que se absorbe en forma activa directamente. Ambos tienen efectos similares en las concentraciones de lípidos plasmáticos. Según la presentación las dosis usuales son de 145 a 200mg (4, 9, 13).

Los fibratos son absorbidos rápidamente en más de 90% si se administran con comida, en 1-4h alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas. Al encontrarse en la sangre más del 95% están unidos a proteínas, se observan mayores concentraciones en hígado, riñones e intestinos que en plasma. Para su eliminación se conjugan con glucuronio en un 60-90% de la dosis ingerida para su excreción por orina, por lo cual se debe regular su uso en pacientes con insuficiencia renal (4, 9, 13).

Se ha descrito que el bezafibrato y el fenofibrato potencian la acción de los anticoagulantes orales al interactuar con la fijación a la albúmina, se recomienda disminuir la dosis del anticoagulante oral al iniciar estos medicamentos. En 5% de los pacientes tratados con combinación de gemfibrozilo y dosis altas de estatínicos se observa un síndrome de miopatía, el fenofibrato es el medicamento que se describe con menor porcentaje de este fenómeno en terapia combinada por la cinética de su metabolismo (4, 9, 13).

## **Niacina**

Este fármaco inhibe la lipólisis en el tejido adiposo y el flujo subsiguiente de ácidos grasos libres al hígado, lo cual con inhibición directa de la síntesis de triglicéridos da como resultado disminución en la secreción hepática de VLDL y en la producción final de LDL-C. Al aumentar la secreción y retrasar el catabolismo de HDL-C y ApoA1 puede explicarse el efecto de elevación de HDL-C que causa. Se han realizado estudios para determinar el beneficio en eventos cardiovasculares sin encontrar efectos significativos beneficiosos (4, 9, 13, 98).

## **Ácidos grasos n- 3 polinsaturados**

Los suplementos de ácidos grasos polinsaturados, principalmente EPA y DHA, han mostrado mejoría de la hipertrigliceridemia, propiedades antioxidantes y anti-trombóticas. En estudios clínicos no han demostrado beneficio significativo de enfermedad cardiovascular en individuos de alto riesgo, a pesar de lograr disminución en el no HDL-C en pacientes con hipertrigliceridemia y en niveles de ApoB (6, 9, 13, 22).

## **Ezetimibe**

Este fármaco actúa mediante la inhibición de la absorción enterocítica del colesterol y la absorción hepática del colesterol, como consecuencia aumenta la actividad del receptor de LDL-C y el aclaramiento de partículas de LDL-C del plasma. Puede

reducir los niveles de colesterol en 10-20% y de triglicéridos, tanto en ayunas como posprandial, siendo mayor el efecto posprandial. La combinación con estatinas puede superar el efecto hipolipemiente de la estatina como monoterapia sin demostrarse que logren prevenir eventos cardiovasculares en prevención primaria (6, 9, 13, 76).

## PROPÓSITO DEL ESTUDIO

### 1. Interrogante a estudiar

¿Cuál es el efecto hipolipemiante de fenofibrato y ciprofibrato en pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados en la Consulta Externa del Servicio de Medicina Interna y Endocrinología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia durante el periodo de enero 2004 hasta junio 2016?

a. Población (características):

Los pacientes mayores de 13 años de edad atendidos en la Consulta Externa del Servicio de Medicina Interna y Endocrinología en el periodo de enero 2004 hasta junio 2016.

b. Objeto de estudio

Determinar el efecto hipolipemiante de la utilización de fenofibrato y ciprofibrato en el tratamiento de pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta según las recomendaciones internacionales de la Sociedad de Endocrinología 2012, Colegio Americano de Cardiología - Asociación Americana del Corazón 2013 y Asociación Europea de Cardiología - Sociedad Europea de Aterosclerosis 2016.

c. Comparaciones

Estudio observacional, se realiza un análisis de la evolución de los pacientes valorados en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna y Endocrinología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta para valorar la respuesta hipolipemiante alcanzada durante el tratamiento con fenofibrato y ciprofibrato.

d. Resultados esperables

Curva de mejoría en el perfil lipídico según el efecto descrito sobre lípidos del fenofibrato y ciprofibrato en la literatura actual y cumpliendo el objetivo terapéutico planteado en las guías internacionales.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Analizar el efecto hipolipemiante del uso de fenofibrato y ciprofibrato en el tratamiento de hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta en los pacientes valorados en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna y Endocrinología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia.

### **Objetivos específicos**

1. Describir las características demográficas y clínicas de la población en estudio.
2. Determinar mediante parámetros antropométricos y bioquímicos la clasificación del riesgo cardiovascular y tipo de dislipidemia de los pacientes con hipertrigliceridemia y dislipidemia mixta tratados.
3. Determinar la respuesta terapéutica de los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados con fenofibrato y ciprofibrato, mediante los cambios en parámetros bioquímicos, según los criterios vigentes en las guías internacionales de manejo de lípidos, durante el periodo de tratamiento estudiado.

## CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

- Pacientes captados en los servicios de consulta externa del Servicio de Medicina Interna y Endocrinología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia con el diagnóstico de hipertrigliceridemia severa o dislipidemia mixta en tratamiento con fenofibrato y ciprofibrato en el periodo definido para la realización del estudio.
- Criterios de inclusión de los participantes:
  - Rango de edad: Igual o mayor a 13 años.
  - Género: Sin restricción de género.
  - Etnia: Sin distinción de etnia.
  - Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: No
  - Pruebas de laboratorio y Gabinete: N/A. No se solicitó ninguna prueba adicional a aquellas que fueron solicitadas o realizadas por los médicos tratantes durante el periodo de tratamiento analizado y de cada caso en específico. La toma de muestras de bioquímica y hormonas fueron recolectadas por laboratorio clínico de forma ambulatoria e indicada por los médicos tratantes de forma rutinaria durante su consulta previo realización de este protocolo de investigación.
  - Otros: Pacientes con diagnóstico de hipertrigliceridemia severa o dislipidemia mixta en tratamiento crónico con fenofibrato o ciprofibrato, que bioquímicamente tuvieran las pruebas documentadas explícitamente en el expediente clínico y se pudiera así asegurar la presencia de la patología descrita en el diagnóstico inicial.
- Criterios de exclusión
  - Pacientes embarazadas.
  - Pacientes con HIV y/o tratamiento con TARV.
  - Pacientes con patología oncológica activa y/o tratamiento con QT.
  - Personas menores de 13 años.

## **DISEÑO Y PROCEDIMIENTO**

### **1. Diseño del estudio y generación de los grupos de comparación**

- a. Estudio retrospectivo, observacional, que utiliza el total de población que cumpla con criterios del estudio dentro del periodo establecido.

### **2. Descripción de los procedimientos aplicados a seres humanos**

- a. Exámenes de laboratorio y gabinete.

Los exámenes de laboratorio analizados, como muestras de bioquímica sanguínea y pruebas hormonales sanguíneas, han sido indicados por los médicos tratantes durante su práctica clínica y criterio profesional según el tipo de paciente valorado, todas han sido tomadas previo al inicio del presente protocolo de investigación y sin que medie ninguna intervención externa.

- b. Cuestionarios o encuestas.

Se utilizará un instrumento diseñado con el objetivo de recolectar directamente del expediente físico los datos clínicos y de laboratorio necesarios para realizar el análisis en cada valoración médica del paciente del objeto del estudio planteado (Anexo 1).

## CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

Tabla 5. Variables del estudio

Objetivo	Descriptor	Variable	Indicador
Describir las características demográficas y clínicas de la población en estudio.	Características de la población	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Género</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Género M/F</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad en años</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• APP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedentes de ECV, EAC, HTA, DM-2, Obesidad, Hipotiroidismo, Dislipidemia, Pancreatitis no biliar</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• APNP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedentes de consumo de alcohol, tabaco.</li> <li>• Antecedentes de alergia a fibratos o estatinas.</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procedencia del paciente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sitio de referencia del paciente a la consulta externa de Medicina Interna y Endocrinología.</li> </ul>
Determinar mediante parámetros antropométricos, hormonales y bioquímicos el tipo de trastorno lipídico del paciente.	Caracterización de la población	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo de dislipidemia</li> <li>• Riesgo cardiovascular del paciente</li> <li>• Biometría corporal del paciente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivel de glicemia ayunas, PFR y perfil lípidos</li> <li>• Niveles de HbA1C, y TSH</li> <li>• Cálculo riesgo cardiovascular mediante uso de SCORE, Framingham, AHA/ACC.</li> <li>• IMC en cada cita</li> </ul>
Determinar la respuesta terapéutica obtenida mediante la utilización de fenofibrato y ciprofibrato en el manejo de hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta según las recomendaciones internacionales actuales.	Efecto neto de utilización de ciprofibrato y fenofibrato	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejoría parámetros bioquímicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertrigliceridemia severa: TG &lt; 1000mg/dl y/o disminución 30 - 50% del valor inicial.</li> <li>• Dislipidemia mixta alto riesgo CV: LDL-C &lt;100mg/dl, no HDL - C &lt;130mg/dl, TG &lt;150mg/dl.</li> </ul>

## 1. Método para el análisis de datos

- Las variables cualitativas se expresan como distribuciones de frecuencia absolutas y relativas (porcentajes) y las variables cuantitativas (continuas) se expresan por medio de medidas de tendencia central (media, mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar, rango, mínimo y máximo).
- Para comparación de variables cuantitativas en un mismo periodo de tiempo se utilizó una prueba de T para muestras independientes.
- Para comparación de variables cuantitativas en dos periodos de tiempo diferentes se utilizó una prueba de T para muestras pareadas.
- En todos los análisis realizados de la información se mantuvo un intervalo de confianza de 95% y se catalogaron como estadísticamente significativos los valores de  $p < 0.05$ .

## 2. Cálculo del tamaño muestra

- Se trabajará con la población total que cumpla con los criterios de inclusión expuestos durante el período señalado para realización del estudio. No se utilizará ninguna muestra.

## **IDENTIFICACIÓN DE PARTICIPANTES, RECLUTAMIENTO Y CONSENTIMIENTO**

### **1. Método de identificación y reclutamiento**

- a. Se realizará mediante la identificación de los pacientes en la lista de protocolo no LOM activo de fenofibrato y ciprofibrato del comité local de farmacoterapia, sopesado con los registros de despacho de fenofibrato y ciprofibrato de la farmacia del hospital.
- b. Se procederá a revisar cada uno de los expedientes. Y se tomarán los datos tanto clínicos, laboratorio e intervenciones realizadas.

### **2. Protocolos paralelos**

No hay protocolos paralelos.

### **3. Competencia del participante.**

El participante no tendrá contacto con el investigador, ya que toda la información será recolectada del expediente clínico.

# **CAPÍTULO II**

# **RESULTADOS**

## CAPÍTULO II

### RESULTADOS

#### **Características demográficas y clínicas de la población en estudio**

En el presente estudio se incluyeron 64 pacientes captados mediante la revisión de 95 expedientes clínicos de acuerdo al listado cruzado de la farmacia central del HDRACG, con la lista del comité local de farmacoterapia de los pacientes con protocolo activo para compra de ciprofibrato y fenofibrato en el periodo del estudio, los pacientes que no se tomaron en cuenta para el estudio no cumplían con los criterios de inclusión o presentaban alguna exclusión según lo planteado en la metodología de la investigación y solamente tres expedientes no se encontraron.

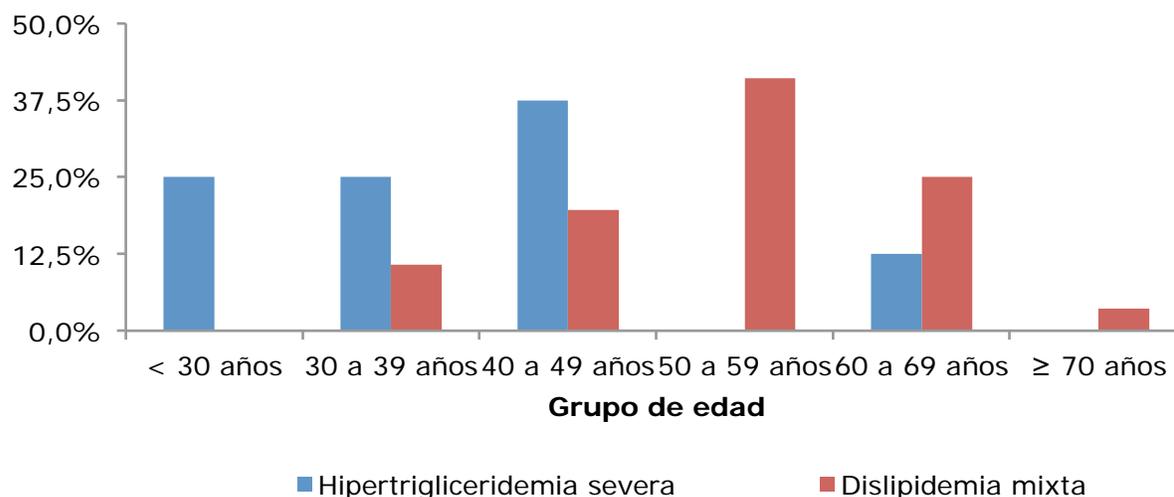
Los pacientes captados se dividieron en dos poblaciones según el tipo de dislipidemia que presentarán, para facilitar la organización y análisis de los datos obtenidos, siendo 8 los pacientes con hipertrigliceridemia severa, correspondiendo a 12.5% y 56 los pacientes con dislipidemia mixta, para un 87.5% de la muestra total. Durante la revisión de las consultas de seguimiento por tres años en el grupo de dislipidemia mixta, se observa que disminuyó el número de pacientes incluidos inicialmente, debido a la alta por el médico tratante o por abandono de tratamiento y ausencia de cita control, durante el tercer año desde la prescripción del fibrato, por lo cual el número de pacientes al finalizar la revisión en este grupo fue de 48 pacientes.

En relación al género, el grupo de la hipertrigliceridemia severa tuvo una predominancia por parte del género masculino con 62.5%, mientras que en el grupo de la dislipidemia mixta hubo predominio del género femenino, correspondiendo a 53.6%.

Respecto a la distribución por edad, en ambos grupos se encontraron pacientes en diversos grupos etáreos separados por décadas, el promedio de edad para el

grupo de la hipertrigliceridemia severa fue 38.6 años, mientras que en el grupo de la dislipidemia mixta fue de 53.6 años, lo cual es una diferencia significativa entre ambas patologías, tanto en el conteo general como en la distribución por décadas. No se encontraron pacientes con dislipidemia mixta en el grupo de pacientes <30 años, así como tampoco se encontraron pacientes con hipertrigliceridemia severa en el grupo de pacientes >70 años.

**Gráfico 2. Distribución según grupo de edad de los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados con fenofibrato o ciprofibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.**

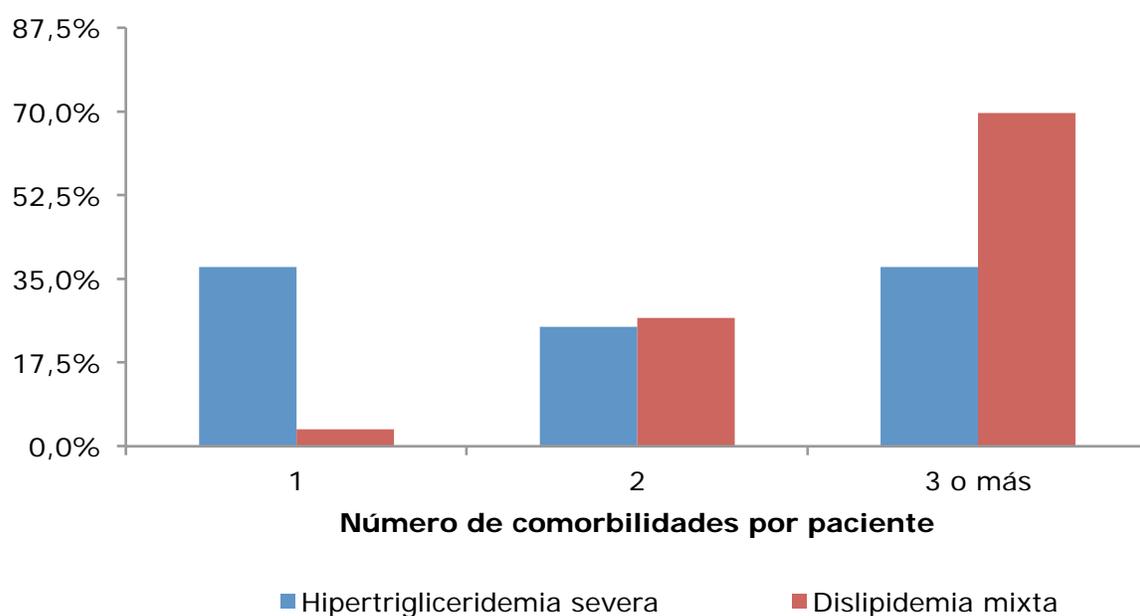


**Fuente. Expedientes clínicos de pacientes HDRACG.**

En cuanto al número de comorbilidades asociadas a cada grupo se observó que los pacientes con dislipidemia mixta presentan en su mayoría dos o más de tres comorbilidades asociadas, en comparación con el grupo de hipertrigliceridemia que mostró una distribución más uniforme; con la limitación de que el tamaño de muestra en este grupo es significativamente más pequeño que en el grupo de dislipidemia mixta. (Gráfico 3) La Hipertensión Arterial, la Diabetes Mellitus tipo 2 y la Obesidad, respectivamente, fueron las tres comorbilidades más prevalentes entre las patologías documentadas en la población del estudio. (Gráfico 4) Se observó que los pacientes con antecedente de episodios de pancreatitis aguda fueron en

su totalidad del grupo de la dislipidemia mixta. Las patologías relacionadas con Síndrome Metabólico, como la DM-2, enfermedad cerebrovascular y EAC también se encontraron solamente en el grupo de la dislipidemia mixta.

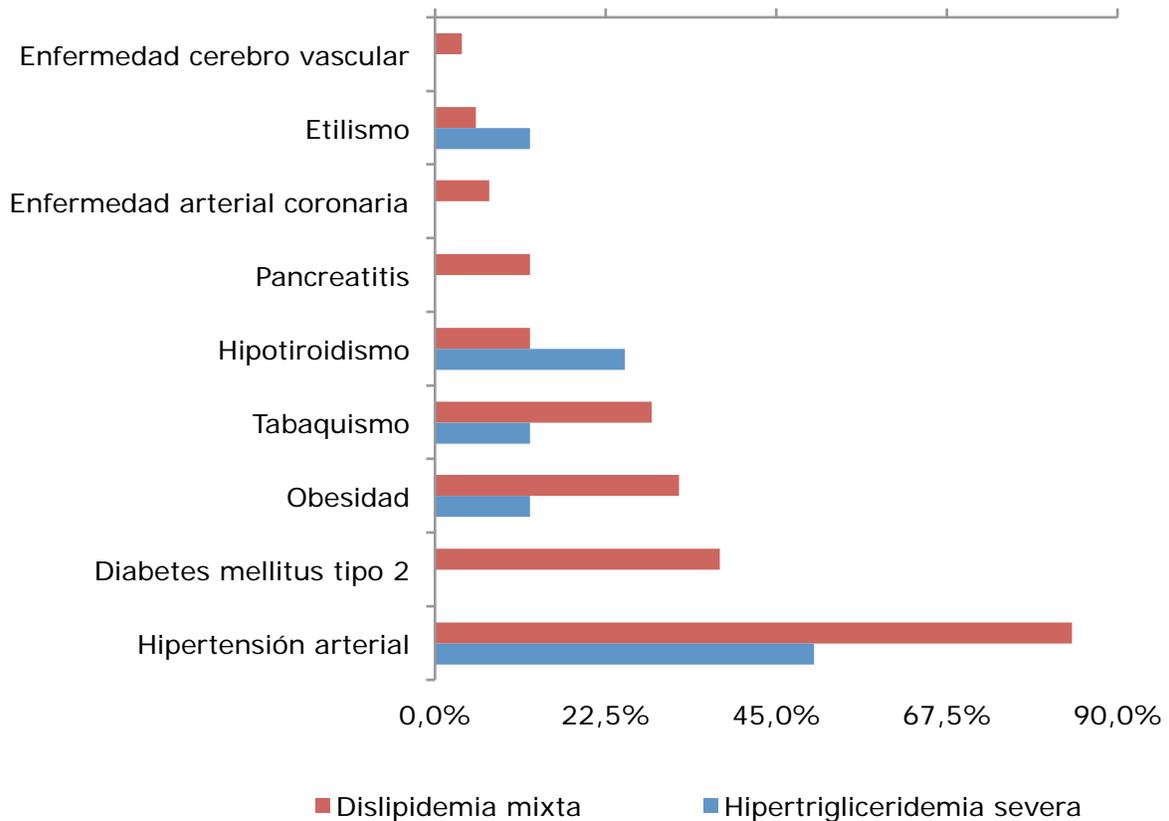
**Gráfico 3. Distribución del número de comorbilidades de los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados con fenofibrato o ciprofibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.**



**Fuente. Expedientes clínicos de pacientes HDRACG.**

La presencia de tabaquismo activo y algún grado de etilismo estuvo presente en ambas poblaciones, siendo el tabaquismo más frecuente en el grupo de la dislipidemia mixta, en un 28.6% de los pacientes y el consumo de alcohol más frecuente en el grupo de la hipertrigliceridemia severa, en un 12.5% de los pacientes. (Gráfico 4) No se encontró documentado en ningún expediente la indagación durante la consulta en los casos de género femenino sobre el consumo exógeno de estrógenos.

**Gráfico 4. Distribución de las comorbilidades en los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados con fenofibrato o ciprofibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.**



**Fuente. Expedientes clínicos de pacientes HDRACG.**

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio provenían de referencia de las clínicas periféricas del área de atracción del HDRCG, correspondiendo a un 64.1% de los pacientes del estudio, el resto procedieron de centros privados y un porcentaje menor del área de hospitalizados del propio centro, una vez registrados en la atención de consulta externa del HDRACG mantuvieron control en mayor porcentaje en el servicio de Medicina Interna con un 73.4%, mientras que en el servicio de Endocrinología solamente tuvo seguimiento un 26.6%.

## Riesgo cardiovascular, antropometría y tipo de dislipidemia de la población del estudio

De los pacientes incluidos en el estudio se encontró documentado en el expediente el cálculo del riesgo cardiovascular según el Score de Framingham en un 3.6% de los pacientes con dislipidemia mixta, de los cuales todos correspondieron a un alto riesgo cardiovascular.

Se realizó como parte del análisis de datos recolectados un cálculo de riesgo cardiovascular en todos los pacientes incluidos en el estudio, utilizando los parámetros documentados en el expediente clínico en la consulta inicial, y mediante las calculadoras Score Europeo, AHA/ACC CV Risk Calculator 2013 y Score de Framingham 2008 para determinar los subgrupos de riesgo en cada población y su variabilidad según la escala utilizada.

### Cuadro 2. Estimación del riesgo cardiovascular de los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados con fenofibrato o ciprofibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.

Variable	Hipertrigliceridemia		Dislipidemia mixta		Total General	
	n=8	%	n=56	%	n=64	%
<b>Score Europeo</b>						
Bajo	3	37,5%	16	28,6%	19	29,7%
Moderado	1	12,5%	8	14,3%	9	14,1%
Alto	4	50,0%	32	57,1%	36	56,3%
<b>Riesgo CV ACC/AHA 2013</b>						
No indicación de estatinas	4	50,0%	21	37,5%	25	39,1%
Indicación de estatinas	4	50,0%	35	62,5%	39	60,9%

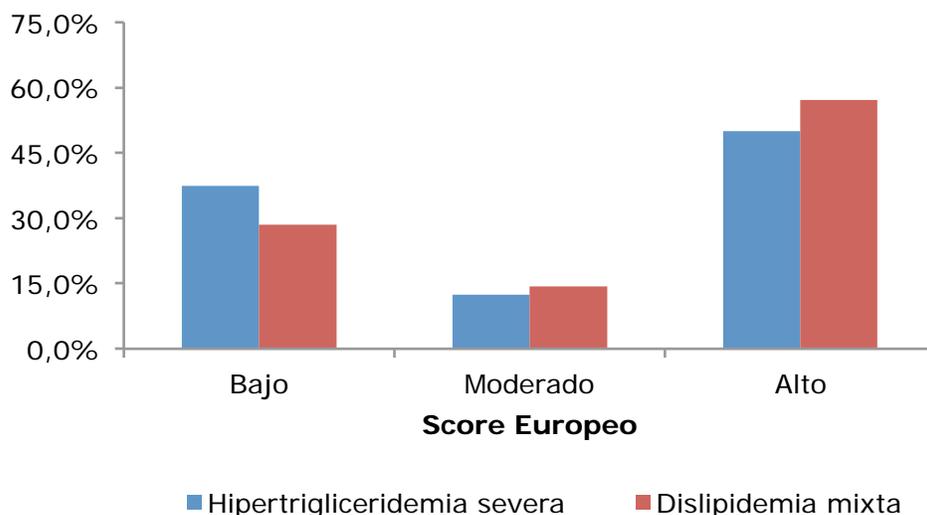
Variable	Hipertrigliceridemia		Dislipidemia mixta		Total General	
	n=8	%	n=56	%	n=64	%
Escala de riesgo de Framingham						
Bajo	5	62,5%	10	17,9%	15	23,4%
Moderado	3	37,5%	7	12,5%	10	15,6%
Alto	0	0,0%	39	69,6%	39	60,9%

**Fuente. Expedientes clínicos de pacientes HDRACG.**

A partir de los datos es posible observar que la distribución de los pacientes es muy variable entre los grados de bajo, moderado y alto riesgo cardiovascular en ambos grupos. Comparando la escala de riesgo de Framingham con el Score Europeo la diferencia fue muy significativa, en el cálculo de riesgo realizado con el Score Europeo se encuentra un 50% de los pacientes con hipertrigliceridemia severa en el grupo de alto riesgo cardiovascular, mientras que en la utilización de la escala de Framingham hay un n 0% de pacientes con esta enfermedad en el grupo de alto riesgo cardiovascular (gráfico 5 y 6).

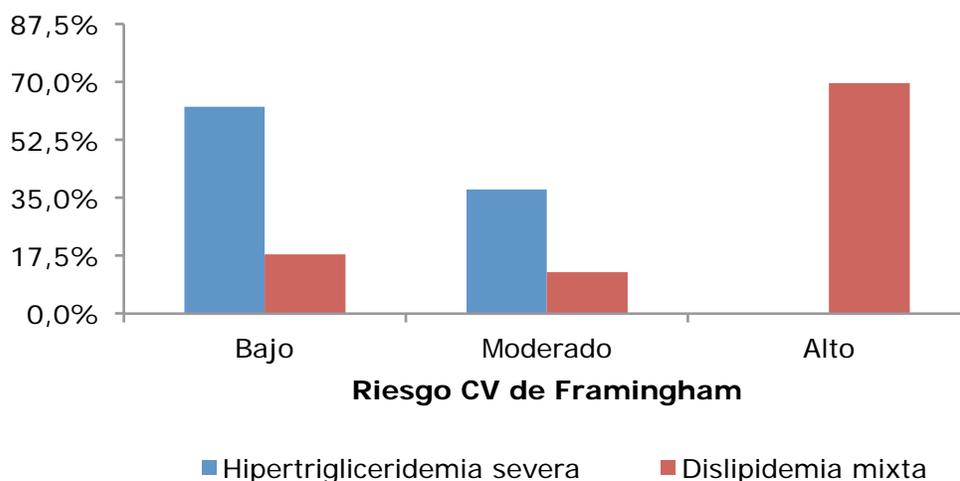
Para la dislipidemia mixta, se observa que los datos son bastante concordantes entre ambas escalas, ya que mediante la utilización de las dos calculadoras, aproximadamente el 60% de los pacientes pertenece al grupo de alto riesgo cardiovascular (gráfico 5 y 6).

**Gráfico 5. Riesgo cardiovascular según el Score Europeo en los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados con fenofibrato o ciprofibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.**



Fuente. Expedientes clínicos de pacientes HDRACG.

**Gráfico 6. Riesgo cardiovascular según Score Framingham 2008 en los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados con fenofibrato o ciprofibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.**



Fuente. Expedientes clínicos de pacientes HDRACG.

En relación a la antropometría de los pacientes se observó que el IMC promedio de los pacientes en ambos grupos fue superior al normal para la población adulta, según la clasificación de la OMS, siendo al inicio del tratamiento un promedio de 27.1kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso) en el grupo de hipertrigliceridemia severa, mientras que en el grupo de dislipidemia mixta fue 30.1kg/m<sup>2</sup> (obesidad GI), sin variación significativa durante los tres años de seguimiento en ninguno de los dos grupos y asociando además una diferencia significativa de peso entre ambos grupos; por lo que el grupo de la dislipidemia mixta es el que presentaba los pacientes con mayor peso, tanto al inicio del tratamiento como al final de los tres años de seguimiento.

**Cuadro 3. Valores promedio de presión arterial, peso, talla e IMC según momento de su valoración en los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados con fenofibrato o ciprofibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.**

Variable	Inicio de tratamiento			De 6 meses a 1 año		
	HTG1	DMx2	Valor p3	HTG1	DMx2	Valor p3
PAS (mmHg)	112,1	131,0	0,0099	118,2	125,3	0,4017
PAD (mmHg)	70,7	80,4	0,0558	74,3	77,6	0,4807
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27,1	30,1	0,1448	29,0	29,1	0,9631
Peso (Kg)	65,4	77,2	<b>0,0130</b>	67,6	77,1	<b>0,0489</b>
Variable	De 1 a 2 años			De 2 a 3 años		
	HTG1	DMx2	Valor p3	HTG1	DMx2	Valor p3
PAS (mmHg)	128,1	129,6	0,8557	126,9	129,0	0,7666
PAD (mmHg)	80,1	78,4	0,6979	79,0	77,6	0,7483
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	25,2	29,5	0,0345	27,7	30,4	0,2334
Peso (Kg)	65,8	77,2	0,0128	67,6	77,8	<b>0,0294</b>

1HTG: hipertrigliceridemia, 2DMx: Dislipidemia Mixta.

3 El valor de p corresponde a la comparación de los promedios de las variables de acuerdo al tipo de dislipidemia, en cada uno de los momentos que se valoró al paciente, en rojo se resaltan los valores de p que resultaron estadísticamente significativos, es decir que la diferencia de promedios fue estadísticamente significativa de < 0.05.

**Fuente. Expedientes clínicos de pacientes HDRACG.**

De acuerdo al perfil lipídico analizado los pacientes con hipertrigliceridemia severa al inicio del tratamiento presentaron niveles promedio de triglicéridos de 1826.1mg/dl, no HDL-C de 289mg/dl y HDL-C de 30.3mg/dl (cuadro 8); los cuales a pesar de la disminución significativa de triglicéridos y no HDL-C durante los tres años de tratamiento no modificaron significativamente el valor de HDL-C (cuadro 4). En el grupo de la dislipidemia mixta los valores iniciales documentados fueron: de CT un promedio de 241.7mg/dl, triglicéridos de 653.7mg/dl, LDL-C de 110.6 y HDL-C de 36.1mg/dl (cuadro 8), donde tampoco se observó un cambio significativo en el valor de HDL-C ni en la reducción de LDL-C, a pesar de presentar una disminución significativa de los valores de CT, triglicéridos y no HDL-C.

**Cuadro 4. Comparación de los promedios del perfil lipídico en los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados con fenofibrato o ciprofibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.**

Comparación	Diferencia Promedio	IC95%	Valor de p1	Diferencia % con respecto al valor basal
<b>Hipertrigliceridemia</b>				
CT inicio - CT 2a-3a	-129,5	-248,1	-10,9	<b>0,0363</b> -40,7%
TG inicio - TG 2a-3a	-1282,8	-2428,9	-136,6	<b>0,0331</b> -70,2%
HDL inicio - HDL 2a-3a	-1,6	-12,2	9,1	0,7399 -5,1%
noHDLc inicio - noHDL 2a-3a	-127,9	-250,0	-5,9	<b>0,0423</b> -44,4%
<b>Dislipidemia mixta</b>				
CT inicio - CT 2a-3a	-27,9	-49,3	-6,5	<b>0,0116</b> -11,9%
TG inicio - TG 2a-3a	-292,6	-476,4	-108,8	<b>0,0024</b> -46,0%
LDL inicio - LDL 2a-3a	-7,1	-22,7	8,6	0,3547 -6,0%
HDL inicio - HDL 2a-3a	1,7	-1,9	5,2	0,3525 4,6%
noHDLc - noHDL 2a-3a	-28,5	-50,2	-6,9	<b>0,0110</b> -14,4%

1El valor de p corresponde a la comparación de los promedios de las variables entre un momento y otro donde se valoró al paciente, en rojo se resaltan los valores de p que resultaron estadísticamente significativos, es decir que la diferencia de promedios fue estadísticamente significativa.

**Fuente. Expedientes clínicos de pacientes HDRACG.**

Dentro de los estudios de gabinete realizados a los pacientes para descartar causas secundarias de trastornos lipídicos se refleja según datos recolectados que en la consulta inicial, previo a la prescripción del fibrato no LOM de los 64 pacientes en general, 23.4% de ellos contaba solamente con prueba de glicemia en ayunas, un 4.7% solamente con HbA1c, TSH ó PFR, 9.4% con la combinación de glicemia en ayunas, TSH y PFR; 29.7% con la combinación de glicemia en ayunas y PFR, 12.5% con la combinación de glicemia en ayunas y TSH, mientras que 10.9% de los pacientes no contaba con ningún estudio de gabinete aparte del perfil lipídico previo a la prescripción del fibrato no LOM.

**Cuadro 5. Estudios complementarios previos a la prescripción de fenofibrato o ciprofibrato para el tratamiento de la dislipidemia en los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.**

Variable	Hipertrigliceridemia		Dislipidemia mixta		Total General	
	n=8	%	n=56	%	n=64	%
Estudios complementarios iniciales						
Glicemia en ayunas	2	25,0%	13	23,2%	15	23,4%
HbA1c	0	0,0%	3	5,4%	3	4,7%
TSH	0	0,0%	3	5,4%	3	4,7%
Pruebas de función renal (PFR)	0	0,0%	3	5,4%	3	4,7%
PFR + glicemia + TSH	0	0,0%	6	10,7%	6	9,4%
PFR + glicemia	2	25,0%	17	30,4%	19	29,7%
Glicemia + TSH	3	37,5%	5	8,9%	8	12,5%
Ninguno	1	12,5%	6	10,7%	7	10,9%

Fuente. Expedientes clínicos de pacientes HDRACG.

### **Respuesta terapéutica obtenida en la población del estudio**

El análisis de la población general en estudio, refleja que el 48.4% de los pacientes recibía monoterapia con fibratos al ser referidos al HDRACG, un 6.3% tomaba estatinas como monoterapia, un 40.6% recibía terapia combinada con los dos grupos de fármacos citados anteriormente, 3.1% utilizaba algún tipo de tratamiento no farmacológico y un 1.6% no recibía ningún tipo de terapia a pesar de contar con el diagnóstico de algún tipo de dislipidemia (cuadro 6).

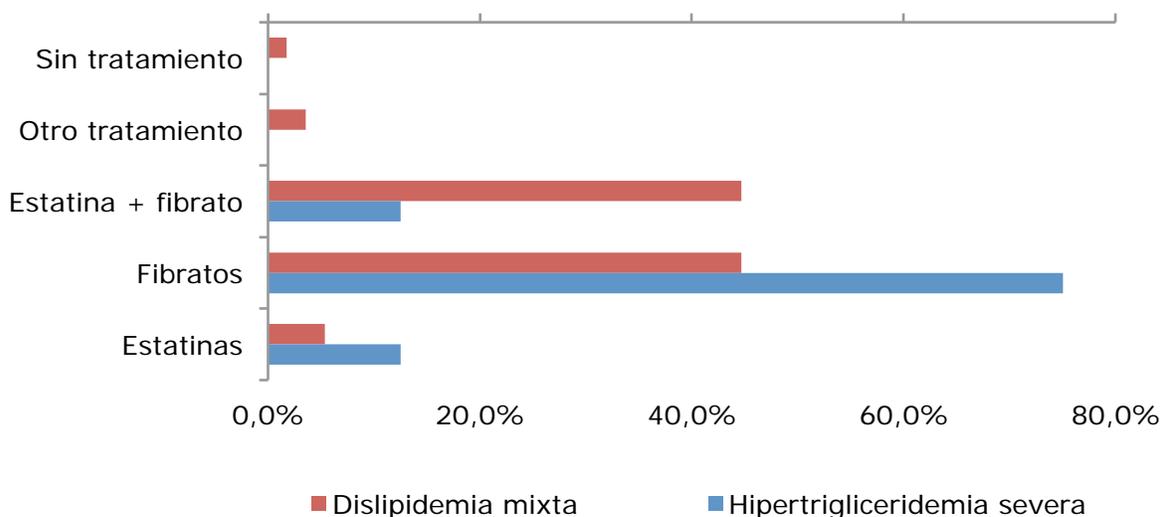
**Cuadro 6. Características del tratamiento previo de la dislipidemia en los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados posteriormente con fenofibrato o ciprofibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.**

Variable	Hipertrigliceridemia		Dislip mixta		Total General	
	n=8	%	n=56	%	n=64	%
<b>Tratamiento previo al inicio de fibrato no LOM</b>						
Estatinas	1	12,5%	3	5,4%	4	6,3%
Fibratos	6	75,0%	25	44,6%	31	48,4%
Estatina + fibrato	1	12,5%	25	44,6%	26	40,6%
Otro tratamiento	0	0,0%	2	3,6%	1	1,6%
Sin tratamiento	0	0,0%	1	1,8%	2	3,1%
<b>Dosis (mg/d) Estatinas previo a inicio de fibrato no LOM</b>						
Lovastatina 20 mg	1	12,5%	8	14,3%	9	14,1%
Lovastatina 40 mg	1	12,5%	16	28,6%	17	26,6%
Lovastatina 60 mg	0	0,0%	1	1,8%	1	1,6%
Rosuvastatina 10 mg	0	0,0%	1	1,8%	1	1,6%
Rosuvastatina 40 mg	0	0,0%	1	1,8%	1	1,6%
Atorvastatina 20 mg	0	0,0%	1	1,8%	1	1,6%
No aplica	6	75,0%	28	50,0%	34	53,1%
<b>Dosis (mg/d) Fibratos previo a inicio de fibrato no LOM</b>						
Gemfibrozilo 600 mg	0	0,0%	2	3,6%	2	3,1%
Gemfibrozilo 1200 mg	7	87,5%	46	82,1%	53	82,8%
Fenofibrato 250 mg	0	0,0%	1	1,8%	1	1,6%
Ciprofibrato 100 mg	0	0,0%	1	1,8%	1	1,6%
No aplica	1	12,5%	6	10,7%	7	10,9%
<b>Cambio tratamiento farmacológico indicado en la consulta inicial HDRACG</b>						
Estatinas	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Fibratos	7	87,5%	49	87,5%	56	87,5%
Fibratos + estatinas	1	12,5%	7	12,5%	8	12,5%

**Fuente. Expedientes clínicos de pacientes HDRACG.**

El mayor porcentaje de pacientes tratados con fibratos como monoterapia fueron del grupo de la hipertrigliceridemia severa, y consecuentemente la mayoría de los pacientes que tomaban tratamiento de terapia combinada (estatinas en asociación con fibratos) fueron los pacientes del grupo de dislipidemia mixta. Al observar los datos de ambos grupos se encontraron pacientes referidos sin ninguna instauración previa de tratamiento, a pesar de su diagnóstico, o exclusivamente con uso de terapias alternativas como manejo inicial, solamente en el grupo de dislipidemia mixta (gráfico 7).

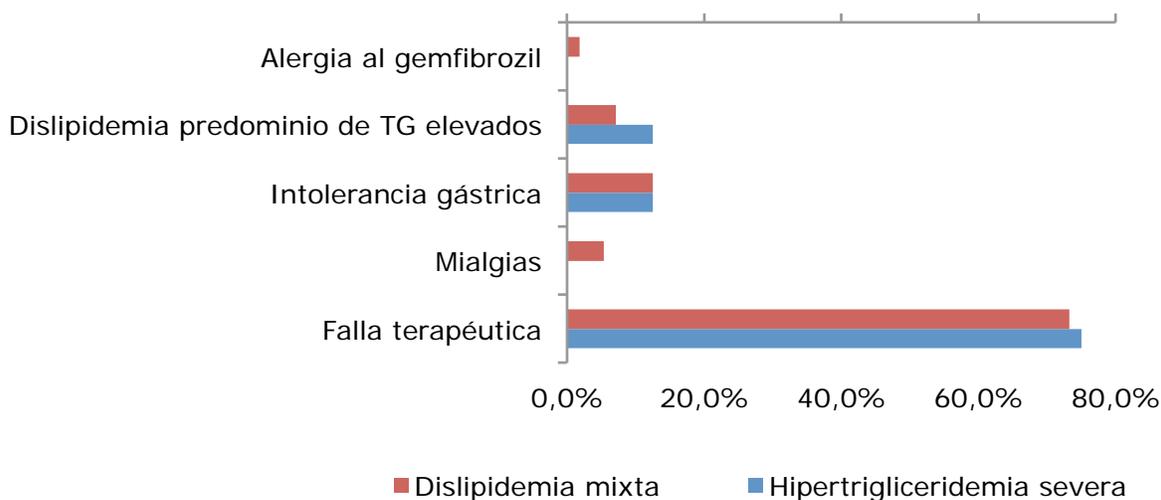
**Gráfico 7. Distribución del tratamiento previo en los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados con fenofibrato o ciprofibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.**



**Fuente. Expedientes clínicos de pacientes HDRACG.**

Se determinó que el motivo de referencia principal para valorar un cambio de tratamiento en ambos grupos de pacientes fue la falta de una respuesta terapéutica adecuada según el criterio del médico tratante con el medicamento instaurado inicialmente al momento del diagnóstico, seguido en frecuencia por la intolerancia gástrica, que tuvo un rango de presentación igual en ambos grupos de pacientes (gráfico 8).

**Gráfico 8. Distribución del motivo de suspensión del tratamiento en los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados con fenofibrato o ciprofibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.**



**Fuente. Expedientes clínicos de pacientes HDRACG.**

En cuanto al manejo no farmacológico instaurado en ambos grupos como parte del tratamiento en la consulta externa donde se valoraron, los datos indican que al momento del inicio del tratamiento un 37.5% de los pacientes contaban con una intervención de éste tipo, dentro de los cuales el 79% correspondían a la referencia al servicio de nutrición para manejo en conjunto, un 20% tuvo prescripción de ejercicio cardiovascular documentada en el expediente y ningún paciente presentó un registro en el expediente clínico de recibir ambas recomendaciones durante su valoración. No se encontró cambio significativo en aumento ni descenso del porcentaje de pacientes que contaban con manejo no farmacológico complementario como parte de su tratamiento durante los tres años de seguimiento (cuadro 7).

**Cuadro 7. Características del manejo no farmacológico asociado al tratamiento con fenofibrato o ciprofibrato en los pacientes con dislipidemia mixta e hipertrigliceridemia severa vistos en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.**

Variable	Inicio de tratamiento		De 6 meses a 1 año		De 1 a 2 años		De 2 a 3 años	
	n=64	%	n=63	%	n=61	%	n=58	%
<b>Intervención no farmacológica</b>								
No tiene	40	62,5%	42	66,7%	41	67,2%	38	65,5%
Sí tiene	24	37,5%	21	33,3%	20	32,8%	20	34,5%
<b>Tipo de intervención no farmacológica (n=24)</b>								
Nutrición	19	79,2%	13	61,9%	7	35,0%	10	50,0%
Ejercicio	5	20,8%	0	0,0%	1	5,0%	2	10,0%
Nutrición + Ejercicio	0	0,0%	2	9,5%	0	0,0%	0	0,0%
No realiza	0	0,0%	6	28,6%	12	60,0%	8	40,0%

**Fuente. Expedientes clínicos de pacientes HDRACG.**

El grupo de pacientes con hipertrigliceridemia severa presentó un promedio inicial de triglicéridos de 1826.1mg/dl, momento en el cual se encontraban con el tratamiento instaurado al realizar el diagnóstico en el centro que posteriormente hizo la referencia al HDRACG, (Cuadro 8) se documentó que como tratamiento, 75% utilizaba gemfibrozilo 1200mg/d como monoterapia y 12.5% lovastatina 40mg/d como monoterapia o lovastatina 20mg/d con gemfibrozilo 1200mg/d en tratamiento asociado. (Cuadro 6)

**Cuadro 8. Valores promedio de perfil lipídico según momento de su valoración en los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados con fenofibrato o ciprofibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.**

Variable	Inicio de tratamiento			De 6 meses a 1 año		
	HTG1	DMx2	Valor p3	HTG1	DMx2	Valor p3
Colesterol total (mg/dl)	318,1	241,7	0,2570	234,7	217,9	0,4472
Triglicéridos (mg/dl)	1826,1	653,7	<b>0,0391</b>	797,1	330,4	<b>0,0073</b>
LDL colesterol (mg/dl)	40,0	110,6	<b>0,0361</b>	123,7	124,1	0,9827
HDL colesterol (mg/dl)	30,3	36,1	0,2511	25,8	40,2	<b>0,0018</b>
No HDL colesterol (mg/dl)	287,9	205,6	0,2210	208,9	177,7	0,1802
Variable	De 1 a 2 años			De 2 a 3 años		
	HTG1	DMx2	Valor p3	HTG1	DMx2	Valor p3
Colesterol total (mg/dl)	240,5	227,3	0,6996	188,6	206,4	0,3508
Triglicéridos (mg/dl)	856,9	463,6	0,1650	543,4	343,1	0,0881
LDL colesterol (mg/dl)	119,7	120,2	0,9780	87,2	112,4	0,2029
HDL colesterol (mg/dl)	31,2	38,4	0,0755	28,7	38,1	<b>0,0076</b>
noHDL colesterol (mg/dl)	209,3	186,9	0,5303	159,9	169,3	0,6296

1HTG: hipertrigliceridemia, 2DMx: Dislipidemia Mixta.

3 El valor de p corresponde a la comparación de los promedios de las variables de acuerdo al tipo de dislipidemia, en cada uno de los momentos que se valoró al paciente, se resaltan los valores de p que resultaron estadísticamente significativos, es decir que la diferencia de promedios fue estadísticamente significativa de < 0.05.

**Fuente. Expedientes clínicos de pacientes HDRACG.**

Al realizar el cambio de tratamiento en la consulta externa del HDRACG, 87.5% de los pacientes con hipertrigliceridemia severa se mantuvo con fibrato como monoterapia, correspondiendo 75% de estos a prescripción de ciprofibrato y 25% a prescripción de fenofibrato, solamente se mantuvo un 12.5% de los pacientes con terapia combinada; ningún paciente continuó con tratamiento estatínico como monoterapia. (Cuadro 6)

Según los datos, al final de los tres años de seguimiento, 100% de los pacientes presentaba adherencia terapéutica a la prescripción indicada sin variación en el porcentaje inicial de prescripción de fibratos, pero con un aumento del 25% en la prescripción de estatinas, por lo cual la terapia combinada al final del periodo de seguimiento correspondió a 37.5% de los pacientes con hipertrigliceridemia severa. (Cuadro 10)

Todos los pacientes del grupo de la hipertrigliceridemia severa, al finalizar los tres años de tratamiento en la consulta externa, disminuyeron los niveles de triglicéridos a valores  $<1000\text{mg/dl}$ , correspondiendo 62% a los pacientes con disminución  $>50\%$  en relación al nivel inicial y 38% a los que cursaron con una disminución  $<50\%$  (cuadro 9), con un nivel de triglicéridos en el grupo en general promedio de  $543.4\text{mg/dl}$  a los tres años de tratamiento. (Cuadro 8)

**Cuadro 9. Distribución de los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados con fenofibrato o ciprofibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG, de enero de 2004 a junio de 2016, de acuerdo a cifras del perfil lipídico.**

Perfil lipídico	Hipertrigliceridemia		Dislipidemia mixta		Total General	
	n=8	%	n=48	%	n=56	%
<b>Triglicéridos</b>						
Disminución < 50%	3	37,5%	29	60%	32	57%
Disminución > 50%	5	62,5%	19	40%	24	43%
< 1000mg/dl	8	100 %	46	96 %	54	96 %
> 1000mg7dl	0	0 %	2	4 %	2	4 %
<b>LDL colesterol*</b>						
No cumple la meta	1	13%	26	54%	27	48%
Cumple la meta	2	25%	11	23%	13	23%
No aplica	5	63%	11	23%	16	29%
<b>No HDL coleste-rol</b>						
< 130 mg/dl	2	25%	10	21%	12	21%
>130 mg/dl	6	75%	38	79%	44	79%

\*Las metas del LDL colesterol se establecieron de acuerdo a las directrices ESC/EAS 2016 para el manejo de dislipidemias.

**Fuente. Expedientes clínicos de pacientes HDRACG.**

**Cuadro 10. Características del tratamiento con fenofibrato o ciprofibrato en los pacientes con hipertrigliceridemia severa vistos en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.**

Variable	Inicio de tratamiento		2 a 3 años	
	n=8	%	n=8	%
<b>Cumplimiento tratamiento farmacológico</b>				
No	-	-	0	0,0%
Sí	-	-	8	100,0%
<b>Dosis de fibrato (mg/d)</b>				
Ciprofibrato 100 mg	6	75,0%	6	75,0%
Ciprofibrato 200 mg	0	0,0%	0	0,0%
Fenofibrato 250 mg	2	25,0%	2	25,0%
Gemfibrozil 600 mg	0	0,0%	0	0,0%
<b>Dosis de estatina (mg/d)</b>				
Lovastatina 20 mg	0	0,0%	0	0,0%
Lovastatina 40 mg	1	12,5%	2	25,0%
Lovastatina 60 mg	0	0,0%	1	12,5%
Rosuvastatina 10 mg	0	0,0%	0	0,0%
Rosuvastatina 20 mg	0	0,0%	0	0,0%
Atorvastatina 20 mg	0	0,0%	0	0,0%
No aplica	7	87,5%	5	62,5%
<b>Cambio de tratamiento</b>				
No	-	-	6	75,0%
Sí	-	-	2	25,0%
<b>Tratamiento añadido</b>				

Variable	Inicio de tratamiento		2 a 3 años	
	n=8	%	n=8	%
Estatinas	-	-	2	25%
Fibratos	-	-	0	0,0%
No aplica	-	-	6	75,0%
<b>Dosis (mg/d) tratamiento añadido</b>				
Lovastatina 20 mg	-	-	1	12,5%
Lovastatina 40 mg	-	-	2	25,0%
No aplica	-	-	5	62,5%

**Fuente. Expedientes clínicos de pacientes HDRACG.**

Los pacientes del grupo con dislipidemia mixta inicialmente correspondían a 56 de los 64 pacientes reclutados en el estudio, sin embargo al final de los tres años de seguimiento el grupo disminuyó a 50 pacientes según los datos recolectados, ya que durante ese último año estos seis pacientes, de los cuales no hay datos en ese periodo de observación, se dieron de alta por el servicio de consulta externa donde estaban llevando su control o perdieron la cita de control programada y abandonaron el tratamiento.

El promedio inicial de LDL-C en el grupo de pacientes con dislipidemia mixta fue de 110.6mg/dl, triglicéridos de 653.7mg/dl, no HDL-C de 205.6mg/dl y HDL-C de 36.1mg/dl (Cuadro 8), al realizar estas determinaciones se encontraban utilizando el tratamiento inicial indicado al momento de su diagnóstico, previo a su referencia al HDRACG. Según los registros del expediente clínico el 44.6% utilizaba algún fibrato como monoterapia, siendo significativamente predominante el gemfibrozilo en dosis de 1200mg/d, lo cual corresponde a un 82.1% de los pacientes con esta terapia, un 5.4% tomaba algún tipo de estatina como monoterapia, documentando que, lovastatina en una dosis de 40mg/d fue la más utilizada en este grupo, con un 28.6% de los pacientes y además se describe que un 44.6% del grupo recibía co-

mo tratamiento terapia combinada con las dos clases de fármacos nombrados previamente, con muy diferentes combinaciones entre ellos. (Cuadro 6)

Posterior a la valoración inicial en la consulta externa del HDRACG, según los datos, aumentó de forma importante el grupo de los pacientes con dislipidemia mixta que se mantuvo con la utilización de fibratos como monoterapia, correspondiendo a 87.5% de los pacientes, de éstos, un 82.9% fueron pacientes con indicación de ciprofibrato, y 17,2% pacientes en los cuales se prescribió fenofibrato. Además, los datos muestran, hay indicación de terapia combinada solamente un 12.5% de los pacientes en este grupo, y que ningún paciente se mantuvo con estatinas en monoterapia como tratamiento. (Cuadro 6)

Según los datos recolectados, a los tres años de seguimiento, el 96% de los pacientes se mantenían cumpliendo adecuadamente el tratamiento instaurado, lo que refleja que el porcentaje de prescripción de fibratos en relación al porcentaje inicial no tuvo un cambio significativo a lo largo de los tres años de tratamiento, sin embargo, hubo un aumento significativo en la prescripción de estatinas, predominantemente lovastatina, en una dosis de 20mg/d a 16% de los pacientes y 40mg/d a 30% de los pacientes a los tres años de seguimiento.

**Cuadro 11. Características del tratamiento con fenofibrato o ciprofibrato en los pacientes con dislipidemia mixta vistos en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.**

Variable	Inicio de tratamiento		De 2 a 3 años	
	n=56	%	n=50	%
<b>Cumplimiento tratamiento farmacológico</b>				
No	-	-	2	4,0%
Sí	-	-	48	96,0%
<b>Dosis de fibrato (mg/d)</b>				
Ciprofibrato 100 mg	46	82,1%	41	82,0%
Ciprofibrato 200 mg	1	1,8%	0	0,0%
Fenofibrato 250 mg	9	16,1%	7	14,0%
Gemfibrozil 600 mg	0	0,0%	1	2,0%
No aplica	0	0,0%	1	2,0%
<b>Dosis de estatina (mg/d)</b>				
Lovastatina 20 mg	0	0,0%	8	16,0%
Lovastatina 40 mg	4	7,1%	15	30,0%
Lovastatina 60 mg	2	3,6%	1	2,0%
Rosuvastatina 10 mg	0	0,0%	1	2,0%
Rosuvastatina 20 mg	1	1,8%	2	4,0%
Atorvastatina 20 mg	0	0,0%	0	0,0%
No aplica	49	87,5%	23	46,0%
<b>Cambio de tratamiento</b>				
No	-	-	45	90,0%
Sí	-	-	5	10,0%

Variable	Inicio de tratamiento		De 2 a 3 años	
	n=56	%	n=50	%
<b>Tratamiento añadido</b>				
Estatinas	-	-	5	10,0%
Fibratos	-	-	0	0,0%
Otro	-	-	0	0,0%
No aplica	-	-	45	90,0%
<b>Dosis tratamiento añadido</b>				
Lovastatina 40 mg	-	-	3	6,0%
Rosuvastatina 10 mg	-	-	1	2,0%
Rosuvastatina 20 mg	-	-	1	2,0%
Atorvastatina 20 mg	-	-	0	0,0%
No aplica	-	-	45	90,0%

**Fuente. Expedientes clínicos de pacientes HDRACG.**

Del total de pacientes con dislipidemia mixta, 54% no cumple la meta de LDL-C recomendada en las últimas publicaciones de guías internacionales de manejo y tratamiento de dislipidemia según su clasificación de riesgo cardiovascular, un 23% las cumple adecuadamente y en el restante 23% no se puede valorar el nivel de LDL-C por presentar cifras de triglicéridos >400mg/dl (cuadro 9). Aún así el promedio en general de LDL-C registrado a los tres años de tratamiento fue 112.4mg/dl. Al analizar los niveles de colesterol no HDL se registró que un 79% de los pacientes con dislipidemia mixta en general, a los tres años de tratamiento, presentaron un no HDL-C >130mg/dl y el promedio general de colesterol HDL fue de 38.1mg/dl. (Cuadro 8)

Separando los pacientes con dislipidemia mixta que recibieron tratamiento con fibratos como monoterapia, para compararlos con los que recibieron tratamiento combinado (estatinas y fibratos), se demostró que hubo una diferencia significativa

en la reducción de los valores promedio al inicio y a los tres años de tratamiento de los niveles de triglicéridos, LDL-C y no HDL-C en los pacientes tratados con fibratos como monoterapia, sin presentar una diferencia significativa en los cambios de los valores promedio de los diferentes componentes del perfil lipídico de los pacientes tratados con terapia combinada (cuadro 12). Se observó que al inicio de la intervención, los pacientes en tratamiento combinado presentaban un valor promedio de LDL-C significativamente menor que los pacientes manejados con fibratos como monoterapia, sin embargo, esta diferencia significativa no se mantiene según los datos mostrados a los tres años de tratamiento, donde se encuentra además que hay una diferencia significativa en los valores promedio de CT y no HDL-C, con cifras menores en el grupo de tratamiento con fibrato como monoterapia. (Cuadro 13)

**Cuadro 12. Comparación de los valores promedio del perfil lipídico entre el inicio y el final del seguimiento en los pacientes con dislipidemia mixta tratados con estatina y fibrato o solo fibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.**

Comparación	Promedio	IC95%	Valor de p1	Diferencia % con respecto al valor basal	
<b>Estatina + Fibrato</b>					
CT inicio - CT 2a-3a	-36,2	-73,4	0,9	0,0556	-14,2%
TG inicio - TG 2a-3a	-274,3	-572,3	23,6	0,0695	-40,6%
LDL inicio - LDL 2a-3a	7,7	-13,2	28,5	0,4283	7,1%
HDL inicio - HDL 2a-3a	-0,3	-5,7	5,1	0,9168	-0,7%
noHDLc - noHDL 2a-3a	-33,3	-71,9	5,4	0,0883	-15,4%
<b>Fibrato</b>					
CT inicio - CT 2a-3a	-18,1	-38,3	2,1	0,0757	-8,6%
TG inicio - TG 2a-3a	-317,6	-549,8	-85,4	<b>0,0098</b>	-53,2%
LDL inicio - LDL 2a-3a	-25,4	-46,1	-4,8	<b>0,0224</b>	-19,5%
HDL inicio - HDL 2a-3a	4,4	-0,5	9,2	0,0744	13,4%
noHDLc - noHDL 2a-3a	-23,5	-41,7	-5,2	<b>0,0143</b>	-13,2%

1 El valor de p es la comparación de los promedios de las variables entre el inicio y el final del seguimiento de los pacientes, resaltan los valores de  $p < 0.05$  en los que la diferencia de promedios fue estadísticamente significativa.

**Cuadro 13. Comparación de los valores promedio del perfil lipídico al inicio y al final del seguimiento en los pacientes con dislipidemia mixta tratados con estatina y fibrato o solo fibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.**

Variable	Inicio de tratamiento			De 2 a 3 años		
	Fib1	Es-tat+Fib2	Valor p3	Fib1	Estat+Fib2	Valor p3
Colesterol total (mg/dl)	210,0	255,4	0,0527	191,9	219,2	<b>0,0448</b>
Triglicéridos (mg/dl)	597,6	675,0	0,6684	280,0	400,7	0,1588
LDL colesterol (mg/dl)	130,7	98,6	<b>0,0214</b>	106,3	118,1	0,2558
HDL colesterol (mg/dl)	32,6	39,7	0,0925	37,0	39,4	0,3561
noHDL colesterol (mg/dl)	177,4	215,7	0,0998	153,9	182,5	<b>0,0488</b>

1 Fib: fibrato, 2 Estat+Fib: estatina + fibrato.

3 El valor de p corresponde a la comparación de los promedios del perfil lipídico al inicio y al final del seguimiento de los pacientes, de acuerdo al tipo de tratamiento, se resaltan los valores de p <0.05 que resultaron estadísticamente significativos, es decir que la diferencia de promedios fue estadísticamente significativa.

**Fuente. Expedientes clínicos de pacientes HDRACG.**

Al analizar individualmente los datos del grupo de pacientes con dislipidemia mixta clasificados según el Score Europeo y la escala de Riesgo de Framingham en la categoría de alto riesgo cardiovascular hubo una diferencia significativa solamente en los valores de promedio triglicéridos, al comparar los niveles de lípidos promedio al inicio y a los tres años de tratamiento (cuadro 14).

**Cuadro 14. Comparación de los valores promedio del perfil lipídico entre el inicio y el final del seguimiento en los pacientes con dislipidemia mixta con alto riesgo cardiovascular según el Score Europeo o Framingham, tratados en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.**

Comparación	Promedio	IC95%		Valor de p <sup>1</sup>	Diferencia % con respecto al valor basal
<b>Alto riesgo (Score Europeo)</b>					
CT inicio - CT 2a-3a	-29,4	-63,6	4,7	0,0883	-12,0%
TG inicio - TG 2a-3a	-313,0	-600,4	-25,5	<b>0,0339</b>	-41,1%
LDL inicio - LDL 2a-3a	-18,4	-49,8	12,9	0,2000	-14,3%
HDL inicio - HDL 2a-3a	0,8	-2,3	4,0	0,5898	2,5%
noHDLc - noHDL 2a-3a	-28,6	-64,1	6,9	0,1105	-13,4%
<b>Alto riesgo (Riesgo CV Framingham)</b>					
CT inicio - CT 2a-3a	-26,6	-53,1	0,0	0,0502	-11,1%
TG inicio - TG 2a-3a	-282,8	-512,5	-53,0	<b>0,0173</b>	-41,2%
LDL inicio - LDL 2a-3a	-15,3	-33,8	3,3	0,0963	-11,9%
HDL inicio - HDL 2a-3a	1,1	-1,5	3,7	0,3802	3,3%
noHDLc - noHDL 2a-3a	-26,3	-54,1	1,5	0,0630	-12,8%

<sup>1</sup> El valor de p corresponde a la comparación de los promedios de las variables entre el inicio y el final del seguimiento de los pacientes, se resaltan los valores de p <0.05 que resultaron estadísticamente significativos, es decir que la diferencia de promedios fue estadísticamente significativa.

**Fuente. Expedientes clínicos de pacientes HDRACG.**

Dentro de los estudios complementarios de los pacientes de alto riesgo cardiovascular con el Score de Framingham que no alcanzaron según los registros de las valoraciones a los 3 años de tratamiento el valor de LDL-C y/o no HDL-C recomendado, un 71% presentaba niveles de glicemia en ayunas alterado al momento de dicha valoración. No se observó ningún paciente que presentara TSH anormal a los tres años de tratamiento y un muy bajo porcentaje mostró PFR y HbA1c alterados sin ninguna significancia estadística.

**Cuadro 15. Distribución de los resultados de los estudios complementario en los pacientes con dislipidemia mixta con alto riesgo cardiovascular según el Score Europeo y que no alcanzaron las metas de LDL colesterol, tratados en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.**

Estudio complementario	n=18	%
Glicemia en ayunas (n=17)		
Normal	5	29%
Anormal	12	71%
HbA1c (n=12)		
Normal	11	92%
Anormal	1	8%
TSH (n=10)		
Normal	10	100%
Anormal	0	0%
PFR (n=10)		
Normal	9	90%
Anormal	1	10%

Fuente. Expedientes clínicos de pacientes HDRACG

Tanto en el grupo de hipertrigliceridemia severa, como en el grupo de dislipidemia mixta se encontraron pacientes con los dos tipos de fibrato no LOM disponibles para compra en la institución, su frecuencia de prescripción fue variable entre todos los pacientes; predominantemente se observó el uso de ciprofibrato, en hipertrigliceridemia severa, como en dislipidemia mixta (cuadros 10 y 11). Al comparar los valores promedio del perfil lipídico a los tres años de seguimiento en ambas patologías, tanto de los pacientes tratados con ciprofibrato, como los que utilizaban fenofibrato, se encontraron diferencias significativas a favor del fenofibrato en la disminución de CT y no HDL-C, sin embargo, éstas diferencias solamente se observaron en los pacientes con hipertrigliceridemia severa.

**Cuadro 16. Comparación de los valores promedio del perfil lipídico al final del seguimiento en los pacientes con hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta tratados con fenofibrato o ciprofibrato, en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna o Endocrinología del HDRACG. Enero de 2004 a junio de 2016.**

Variable	Hipertrigliceridemia			Dislipidemia mixta		
	Cipro1	Feno2	Valor p3	Cipro1	Feno2	Valor p3
Colesterol total (mg/dl)	218,8	98,0	<b>0,0094</b>	200,6	243,5	0,2047
Triglicéridos (mg/dl)	544,0	541,5	0,9920	308,9	612,0	0,2374
LDL colesterol (mg/dl)	120,5	20,5	0,1145	112,0	102,3	0,6069
HDL colesterol (mg/dl)	32,3	17,9	<b>0,0202</b>	38,4	37,7	0,8557
noHDL colesterol (mg/dl)	186,5	80,2	<b>0,0160</b>	163,4	205,8	0,2303

1 Cipro: ciprofibrato, 2Feno: Dislipidemia Mixta.

3 El valor de p corresponde a la comparación de los promedios del perfil lipídico al final del seguimiento de los pacientes, de acuerdo al tipo de fibrato utilizado en el tratamiento, se resaltan los valores de  $p < 0.05$  que resultaron estadísticamente significativos, es decir que la diferencia de promedios fue estadísticamente significativa.

**Fuente. Expedientes clínicos de pacientes HDRACG.**

# **CAPÍTULO III**

## **DISCUSIÓN**

## CAPÍTULO III

### DISCUSIÓN

Tal como se describe en los datos nacionales sobre vigilancia de factores de riesgo cardiovascular, en la población estudiada se encontró una mayor incidencia de dislipidemia en general, dentro de los grupos poblacionales de 40 - 60 años y > 65 años, siendo 58% y 26.5% respectivamente. Con una diferencia significativa del promedio de edad en años de 38.6 para la hipertrigliceridemia severa, en comparación con 53.6 en la dislipidemia mixta, lo anterior con un IC 95%, lo cual se explica probablemente por el carácter multifactorial de la dislipidemia mixta, que lleva a los pacientes que la presentan a someterse a tamizaje de trastornos lipídicos con mayor frecuencia que los individuos más jóvenes, quienes frecuentemente se mantienen asintomáticos a pesar de cursar con niveles elevados de triglicéridos plasmáticos por largos periodos de tiempo, hasta ser diagnosticados como hallazgo incidental o mediante un episodio de pancreatitis aguda.

En los datos epidemiológicos a nivel nacional, como se citó anteriormente en el capítulo I, se describe una distribución homogénea en género para los trastornos que cursan con predominio de hipercolesterolemia y, una mayor representación del sexo masculino para los trastornos con predominio de elevación de triglicéridos. En la población estudiada se encuentra una distribución que concuerda con el comportamiento descrito a nivel nacional, presentándose hipertrigliceridemia en 62.5% de los casos en hombres, mientras que la dislipidemia mixta se mantuvo la distribución similar en ambos grupos, con 53.6% de casos en mujeres y un 47% en hombres; lo que podría sugerir que los trastornos relacionados con hipertrigliceridemia severa, ligado a su carácter genético frecuentemente descrito como principal causa primaria, podrían presentar una mayor predisposición a manifestarse en el género masculino, se requieren estudios genéticos poblacionales de esta patología para determinar con certeza las teorías causales.

Concordando con la explicación multifactorial de la dislipidemia mixta y por ende, su papel en la generación de aumento en el riesgo cardiovascular de las personas, se encontró que 65.6% de los pacientes con este tipo de trastorno lipídico, presentaba 3 o > comorbilidades asociadas, dentro de las cuales la hipertensión arterial, la DM-2 y la obesidad fueron las más prevalentes, todas componentes del reconocido Síndrome Metabólico, ampliamente descrito como causa clara de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y relacionado con aumento de la morbimortalidad de los individuos que lo padecen. La presencia clínica de enfermedades cardiovasculares como AVC y EAC, solamente se observaron en el grupo de la dislipidemia mixta, lo cual también es acorde con la relación independiente descrita en la literatura de la hipertrigliceridemia y su relación con el riesgo cardiovascular, ya que esta condición, se suma a otros factores de riesgo en el paciente, perpetuando aún más su riesgo elevado de presentar ECV, por lo cual el grupo de la hipertrigliceridemia severa, debido a la tendencia de presentar una baja relación con múltiples comorbilidades, se comporta de manera diferente.

Llama la atención que el antecedente de pancreatitis aguda, se observó solamente en el grupo de la dislipidemia mixta, a pesar de que el promedio de triglicéridos en este grupo correspondía a un rango de elevación moderada (653.7 mg/dl) y no alta (>1000mg/dl) como se describe en la literatura que se encuentran los niveles en individuos que desarrollan esa complicación. Ésta discordancia podría corresponder a que la causa del episodio descrito, obedeciera a otro factor como desencadenante y no al achacado (hipertrigliceridemia) al momento de la valoración inicial durante el episodio agudo, se podría realizar un estudio prospectivo en nuestro centro con criterios diagnósticos claros, para determinar la incidencia de esta complicación en los pacientes con hipertrigliceridemia severa, debido a que en el presente estudio el número de pacientes incluidos en ese grupo fue muy pequeño (8 pacientes), lo cual puede disminuir la significancia de las comparaciones estadísticas entre éstos individuos y el grupo de dislipidemia mixta que contaba con 56 pacientes.

En el diagnóstico y manejo de los trastornos de lípidos, en la literatura y recomendaciones internacionales descritas anteriormente, se indica la importancia de enmarcar al paciente en un escenario claro y definido, de su condición de salud, al momento de la valoración, para definir con base en ello, claramente y en conjunto con el paciente, las pautas y objetivos del tratamiento médico a lo largo del seguimiento de su evolución.

Como primer paso, se recomienda tanto en las guías nacionales de prevención de enfermedades cardiovasculares, como en las guías internacionales de prevención de EACV y manejo de dislipidemias, realizar el cálculo del riesgo cardiovascular que presenta el individuo que estamos diagnosticando con una alteración en su perfil de lípidos, para poder determinar su riesgo cardiovascular total y definir las estrategias de tratamiento óptimo según la categoría determinada para el paciente; sin embargo, encontramos que ésta acción se ve reflejada en la nota de valoración solo en el 3.6% de los pacientes de nuestro estudio. Es de conocimiento que frecuentemente se realiza la clasificación del paciente en la práctica clínica, solamente con el interrogatorio inicial, donde claramente si presenta alguna condición de alto riesgo CV (DM-2, EAC, AVC, EAP) es evidente su clasificación, sin documentarlo explícitamente en el expediente al momento de la consulta. El problema de esa práctica, es que se puede perder la visualización de los pacientes que inicialmente por el interrogatorio, no cuentan con un claro factor de riesgo CV directo presente, sino que el individuo en conjunto, la suma de varios aspectos de su condición de salud, culminen en generar un alto riesgo CV total, el cual no se logra determinar si no se realiza el cálculo del riesgo propiamente, con alguna de las calculadoras disponibles; en la práctica clínica, podría generar la escogencia por parte del clínico, de una modalidad de tratamiento diferente en intensidad, a la requerida realmente por el paciente.

Dentro de la elección de la calculadora de riesgo CV a utilizar hay múltiples opciones disponibles, formuladas por parte de las diferentes asociaciones y organizaciones internacionales que realizan investigación continuamente sobre enfermedades cardiovasculares; Costa Rica no cuenta con una calculadora de riesgo pro-

pia validada con aspectos epidemiológicos propios de la población nacional, por lo cual los clínicos debemos extrapolar las herramientas utilizadas en otras latitudes para realizar los cálculos de riesgo en los pacientes.

A nivel de Europa se han realizado amplios estudios poblacionales que han determinado la incidencia de muerte por eventos cardiovasculares anuales en los diferentes territorios, con lo cual han definido las zonas geográficamente correspondientes a puntos de alto y bajo riesgo cardiovascular. Delimitando la mortalidad CV según la OMS como las muertes por enfermedad cardiovascular presentadas por cada 100000 habitantes por país, se determina que un área es de bajo riesgo CV si presenta cifras de 175 muertes de origen CV / 100000 habitantes en género femenino y 225 muertes por causas cardiovasculares / 100000 habitantes en género masculino, se determina alto riesgo CV en una zona geográfica que presente el doble de eventos descritos para las áreas de bajo riesgo; según la OMS para el 2012 CR contaba con una tasa de mortalidad de 118.4/ 100000 en mujeres y 163/ 100000 en hombres, por lo cual se puede extrapolar el uso de las tablas del SCORE Europeo de bajo riesgo cardiovascular para el análisis de los pacientes en Costa Rica, basados en la concordancia con los últimos datos epidemiológicos de la morbilidad cardiovascular disponibles.

Al comparar las escalas de uso más frecuente en la actualidad: SCORE Europeo, Score de Framingham 2008 y AHA/ACC CV Risk Calculator 2013, en el estudio se observó que no son concordantes entre sí para determinar riesgo cardiovascular semejante en la población estudiada, encontrándose diferencias significativas principalmente en el grupo de pacientes con hipertrigliceridemia severa, quienes al realizar el cálculo con el Score de Framingham presentaron un 0% de individuos en la categoría de alto riesgo CV, pero al realizar el cálculo con el SCORE Europeo se incluyeron 50% de los pacientes en el grupo de alto riesgo CV, lo cual lleva, a los médicos tratantes, a incurrir en sobrestimación o subestimación de los posibles episodios de EACV en un paciente, según su contexto general y la herramienta que se decida utilizar para su valoración en la consulta.

En los pacientes con dislipidemia mixta se observó una distribución más homogénea entre las tres escalas citadas previamente, sin una diferencia significativa en el porcentaje de pacientes categorizados en el grupo de alto riesgo CV. Las diferencias encontradas se explican principalmente por el diseño de las calculadoras de riesgo, en las cuales condiciones predeterminadas como factores de riesgo independientes muy elevados pueden influir en aumentar un alto porcentaje del riesgo CV, así como el valor propio según cada escala dentro del cálculo de riesgo, que se le da al género y edad, como determinantes en el porcentaje de riesgo CV total del individuo que se analiza.

Parece razonable dentro del comportamiento y diferencias observadas al utilizar las tres calculadoras para analizar a la población del estudio, que en la práctica diaria como médicos, se utilice una diferente calculadora de riesgo según el tipo de paciente que se esté valorando, aprovechando las características de variables con que cuenta cada una; así por ejemplo, para pacientes que se valoren por primera vez, pero que acudan con tratamiento antihipertensivo o hipolipemiente instaurado de previo, es probablemente que el SCORE Europeo permita valorar mejor el riesgo cardiovascular total del individuo, ya que su diseño contempla el cálculo del porcentaje de subestimación del riesgo al analizarlo en un paciente con tratamiento previo, lo cual no contemplan las otras dos calculadoras. Así como, probablemente no sea una buena calculadora para utilizar en pacientes jóvenes con hipertrigliceridemia severa sin otros factores de riesgo cardiovascular asociados, ya que solamente por la elevación individual de su CT (secundario a su trastorno primario severo), indicaría un alto riesgo cardiovascular en ese paciente, el cual en el contexto general descrito para él, probablemente estaría sobrestimado. También se debe tomar en cuenta que estas calculadoras de riesgo, a excepción del Score de Framingham (que contempla individuos hasta de 30 años) no cuentan con el cálculo de riesgo validado para pacientes menores de 40 años, lo cual con el aumento de la prevalencia de enfermedades cardiovasculares en población joven, relacionado con la epidemia de sedentarismo y obesidad, dejaría por fuera

un gran porcentaje de pacientes que requieren un cálculo real de su probabilidad de EACV a futuro. Idealmente se debería generar un registro nacional de patología cardiovascular y de los factores de riesgo CV presentes en la población adulta costarricense para crear una escala de valoración calibrada apropiadamente para nuestra epidemiología y con ello se aseguraría una adecuada clasificación de riesgo CV al momento de valorar los pacientes.

Con el objetivo de determinar el tratamiento óptimo para el paciente con trastornos de lípidos, se debe realizar un abordaje integral de su condición de salud, es recomendable como parte del manejo no sólo prescribir fármacos hipolipemiantes, sino determinar si la causa de la alteración lipídica corresponde probablemente a un trastorno primario o secundario, para lo cual, según el caso, parte del manejo será el tratamiento de la causa subyacente.

El análisis de los pacientes del estudio, encontró que se indicaron pruebas de tamizaje variadas en 87.5% de los pacientes con hipertrigliceridemia severa y en 92.59% de los pacientes con dislipidemia mixta, sin embargo, solamente en 9.4% de los pacientes contaba con tamizaje para las tres principales patologías crónicas asociadas a dislipidemia (DM-2, hipotiroidismo e IRC), lo más frecuente fue análisis de glicemia en ayunas y PFR como únicos estudios complementarios en 29.7% de los pacientes en general. Esto podría deberse a que la valoración del paciente dentro de la CCSS se realiza por un médico diferente en la mayoría de las consultas de seguimiento, lo cual impide en ocasiones, por el tiempo designado de consulta a cada caso, determinar en una valoración aislada los estudios a los cuales ha sido sometido el paciente en el pasado, limitando así en ocasiones el diagnóstico de enfermedades asociadas, lo cual puede influir en lograr un adecuado control para el paciente.

En relación a las causas secundarias identificadas, como se describe en la literatura, el grupo de hipertrigliceridemia severa presentó un porcentaje mayor de pacientes con consumo activo de alcohol en algún grado, correspondiendo a 12.5% de estos individuos; también se documentó una incidencia mayor de pacientes fumadores activos en el grupo de la dislipidemia mixta, siendo un 28.6% de los

individuos correlacionando también adecuadamente con la presencia de mayor EACV clínica observada en este grupo en sus antecedentes, ya que el tabaquismo activo es un factor de riesgo cardiovascular claramente identificado en la literatura y en estudios epidemiológicos. Ambos grupos presentaron alteración en el IMC ideal, según la clasificación de la OMS siendo significativamente mayor (aproximadamente 10Kg) a los tres años de tratamiento ( $p 0.0294$ ) el peso en los pacientes con dislipidemia mixta, que el de los individuos en el grupo de la hipertrigliceridemia severa, concordando este dato también con la alta incidencia de Síndrome Metabólico observado en el grupo de la dislipidemia mixta.

Según las recomendaciones internacionales vigentes actualmente para prevención de EACV y manejo de dislipidemias, la evidencia respalda el uso de fibratos como fármacos hipolipemiantes, principalmente en dos escenarios de tratamiento; como primera línea en un primer grupo correspondiente a los pacientes con hipertrigliceridemia severa y riesgo aumentado de pancreatitis aguda y como segunda línea de tratamiento, como terapia combinada con estatinas de alta intensidad, en pacientes con dislipidemia mixta de alto o muy alto riesgo CV, que no logren alcanzar la reducción deseada en sus lipoproteínas plasmáticas, siendo en este grupo, siempre que el nivel de triglicéridos esté  $<500\text{mg/dl}$ , el LDL - C calculado la meta principal a tratar, en tanto que en pacientes con triglicéridos  $>500\text{mg/dl}$ , es el no HDL - C la meta secundaria de tratamiento, al no poder realizarse el cálculo de LDL - C según la fórmula de Friedewald recomendada en la literatura.

En los datos recolectados en el estudio, contrario a lo esperado, a pesar de que el 87.5% del total de pacientes correspondía al grupo con dislipidemia mixta, y solamente un 12.5% fueron pacientes que presentaban hipertrigliceridemia severa, al ser referidos al HDRACG, el 48.4% contaba con fibratos prescritos en monoterapia como tratamiento para su trastorno lipídico y solamente 6.3% utilizaba tratamiento con estatinas como monoterapia. Ya que la mayoría de los pacientes se refirieron de clínicas periféricas del área de atracción del HDRACG, donde la disponibilidad

de tratamiento hipolipemiante es solamente de gemfibrozilo y lovastatina, se puede incurrir en un tratamiento subóptimo en algunos casos, valorando el riesgo potencial de generar al paciente efectos adversos al utilizar terapia combinada de gemfibrozilo con lovastatina, por lo cual es probable que se difiera en la mayoría de los casos y se espere a la valoración en segundo o tercer nivel para readecuar el tratamiento al deseado.

Durante la primera valoración en el HDRACG, llama la atención que solamente encontramos documentado en el expediente la indicación de tratamiento no farmacológico a 37.5% de los pacientes en general, siendo más frecuente la referencia a nutrición con una indicación en el 79% de los pacientes que presentaron este tipo de intervención complementaria al farmacológico prescrito; no se registró ningún paciente que tuviera evidencia de prescripción de terapia nutricional combinada con ejercicio, como apoyo al tratamiento farmacológico, datos que pueden explicar la ausencia de variabilidad en los promedios de peso y el IMC de todos los pacientes a lo largo de los tres años de tratamiento. Es importante recordar que actualmente hay mucha evidencia respecto a la forma en que el manejo de los cambios en estilo de vida de los pacientes tiene un impacto claro en la mejoría de los niveles de lipoproteínas plasmáticas y en reducción de riesgo CV total en los individuos, por lo cual es muy importante en cada valoración instar a los pacientes a practicarlas para obtener mejores resultados a futuro en reducción de morbilidad CV.

Al analizar el tratamiento en pacientes con hipertrigliceridemia severa se evidenció, como se esperaba, que con el cambio de tratamiento prescrito en HDRACG hubo una reducción significativa ( $p$  0.0331) de los niveles de triglicéridos a los tres años de tratamiento (promedio 543mg/dl), en relación al valor inicial (promedio 1826.1mg/dl), con una diferencia promedio de -70.2%, también se documentó una reducción significativa del valor de no HDL - C ( $p$  0.0423) y del CT ( $p$  0.0363). No se observó un aumento significativo en el nivel de HDL -C, como se describe en la literatura que pueden presentar los pacientes que utilicen ésta terapia, lo cual es

posible que corresponda a otros factores genéticos y habituales propios de cada individuo, que también son determinantes del nivel sanguíneo de HDL - C y no pueden determinarse por medio de este estudio.

Se evidencia claramente con la información recolectada que al final del tratamiento todos los pacientes con hipertrigliceridemia severa logran alcanzar niveles de triglicéridos en ayunas  $<1000\text{mg/dl}$ , lo cual es la meta terapéutica para prevención de pancreatitis aguda en éste grupo de pacientes. Es importante recordar que una vez que los niveles de triglicéridos disminuyen a cifras moderadas actúan como factor de riesgo cardiovascular independiente, por lo cual se debe tomar en cuenta la clasificación del riesgo cardiovascular total en la cual se encuentre catalogado el paciente para el seguimiento y tratamiento a futuro, con el objetivo de prevenir ECV, lo cual no se realizó con los pacientes reclutados en este estudio.

En los pacientes con dislipidemia mixta, se observó, contrario a lo que se esperaba, que al realizarse el cambio de tratamiento a los pacientes en el HDRACG, aumentó el porcentaje de usuarios con prescripción de fibrato como monoterapia, para alcanzar un total de 87.5% (previamente 44.6%), lo cual no concuerda con las recomendaciones actuales de terapia inicial en este grupo de pacientes, ya que hasta el momento no se ha mostrado un claro beneficio en reducción del riesgo CV con el uso de fibratos sobre la evidencia amplia que existe con el uso de estatinas; asociado a lo anterior, también se encontró indicado en las guías de manejo actuales, que en pacientes catalogados con moderado y bajo riesgo cardiovascular se debe optimizar medidas no farmacológicas (cambios en estilo de vida) antes de iniciar terapia farmacológica, por lo cual, aproximadamente un 30 - 40% (según escala utilizada para calcular el riesgo CV) no debió contar con la utilización inicial de este grupo de medicamentos como parte de su tratamiento.

Se describió, por medio del análisis de los datos de tres años de seguimiento en la población del estudio, que un 96% de los pacientes con dislipidemia mixta refería adherencia al tratamiento, sin embargo, en relación al promedio inicial de LDL-C

no hubo una reducción significativa ( $p$  0.3547), ni aumento significativo de HDL - C ( $p$  0.3525), en comparación a los promedios observados a los tres años de tratamiento, solamente se observó diferencia significativa en las cifras de CT ( $p$  0.0116), TG ( $p$  0.0024) y no HDL - C ( $p$  0.0110), lo cual puede relacionarse con la baja cantidad de tratamiento estatínico utilizado en éstos pacientes, el cual es el grupo de fármacos que tiene mayor efecto sobre los niveles de LDL - C logrando mejores resultados, como se describe en la literatura, entre mayor sea la intensidad y la dosis de la estatina prescrita. En la respuesta terapéutica, el grupo se comporta con el efecto terapéutico descrito que se puede esperar con el uso de fibratos, probablemente éste comportamiento se explique porque el mayor porcentaje de pacientes se encontraba con monoterapia con éstos fármacos, por lo cual es mínimo el efecto estatínico que se puede observar en el grupo (solamente 7 pacientes). Tal vez se puede correlacionar el bajo porcentaje de cálculo de riesgo CV encontrado en los expedientes, con el alto porcentaje de pacientes utilizando fibratos como monoterapia en este grupo, ya que podría corresponder a una percepción inferior a la real de los pacientes que cuentan con un riesgo cardiovascular alto o muy alto, lo cual podría provocar no enfatizar en el manejo inicial la prescripción de estatinas de alta intensidad como primera línea, sino inclinarse por utilizar otros grupos disponibles, según la lipoproteína que esté alterada predominantemente en el perfil lipídico del paciente valorado.

Es importante analizar que se observó en estos usuarios que el 54% no alcanzó el nivel de LDL - C deseado según su categoría de riesgo cardiovascular calculada, ya que a lo largo de los tres años de tratamiento, contrario a lo que se deseaba, se observa una tendencia al aumento de esta lipoproteína, sin que sea significativo estadísticamente, con niveles promedio iniciales de 110.6 mg/dl y finales de 112.4mg/dl. Los niveles de no HDL - C como meta secundaria también se encontraron elevados, con un promedio  $>130$ mg/dl en 79% de los individuos a los tres años de seguimiento. El 71% de los pacientes que no alcanzaron el nivel deseado de LDL - C, presentó niveles elevados de glicemia en ayunas ( $>100$ mg/dl), por lo cual se podría plantear analizar en otro estudio, si el efecto de factores secunda-

rios no controlados, que se conoce influyen en el desarrollo de dislipidemia, pueden ser la causa de los resultados que se mantuvieron alterados en éste grupo de pacientes al final del periodo de tratamiento analizado.

Tras intentar determinar comparativamente las diferencias en respuesta terapéutica obtenida tanto en hipertrigliceridemia severa, como en dislipidemia mixta en los pacientes que se trataron con ciprofibrato, en comparación con los que recibieron fenofibrato, se observó una diferencia significativa en disminución de CT ( $p$  0.0094) y no HDL - C ( $p$  0.0160) a favor del fenofibrato, pero solamente en el grupo de la hipertrigliceridemia. El pequeño número de pacientes en el grupo de fenofibrato en ambas patologías, pero principalmente en dislipidemia mixta puede influir en disminuir la probabilidad de significancia estadística en las comparaciones realizadas entre ambos fármacos. Es imperativo realizar estudios con un diseño de grupos homogéneo en las variables y cantidad de población analizada, para corroborar si esta tendencia de mejores resultados terapéuticos con fenofibrato sobre ciprofibrato se mantiene.

# **CAPÍTULO IV**

## **LIMITACIONES Y CONCLUSIONES**

## CAPÍTULO IV

### LIMITACIONES

- El estudio realizado, al ser retrospectivo observacional se encontró con una población muy heterogénea en cuanto a las variables analizadas, lo cual dificultó la organización de los datos y las comparaciones descritas en los resultados, ya que se obtuvieron de grupos muy desiguales que según la variable analizada afecta la significancia estadística.
- La búsqueda de expedientes clínicos de forma física en el archivo del hospital, frecuentemente provoca un sesgo en el reclutamiento de los pacientes, ya que un porcentaje de los expedientes no logra encontrarse y se pierde un potencial individuo a reclutar.
- La gran cantidad de combinaciones de fármacos hipolipemiantes (en tipo y dosis de prescripción) encontradas en los pacientes no permite realizar un adecuado análisis del efecto hipolipemiante de la terapéutica en los diferentes grupos, principalmente porque no son equivalentes en potencia, con lo cual no pueden realizarse análisis comparativos completamente objetivos entre ellos.
- La recolección de datos directamente de las notas de evolución del expediente clínico, al implicar comprender la descripción y anotaciones de cada médico tratante escritos a mano, dificulta la velocidad de recolección de los datos, ya que en ocasiones no son totalmente comprensibles y se invierte mucho tiempo en interpretarlos.

## CONCLUSIONES

- La distribución epidemiológica de la población del estudio se comportó según los datos epidemiológicos a nivel nacional con mayor prevalencia en los individuos de 40 a 60 años.
- La etiología multifactorial que explica la fisiopatología de la dislipidemia mixta, asociada al desarrollo de síndrome metabólico, se ve reflejada en la presencia de un mayor número de comorbilidades en el grupo de pacientes con este trastorno.
- La presentación de la hipertrigliceridemia severa con mayor prevalencia en el género masculino de los pacientes jóvenes del estudio, los cuales muestran rangos similares a los datos epidemiológicos a nivel nacional, sugieren que estos pueden presentar predisposición genética, lo cual debe considerarse investigarse con estudios poblacionales.
- La ausencia de pacientes con antecedente de pancreatitis aguda en el grupo de la hipertrigliceridemia severa se relaciona con la cantidad de pacientes incluidos en el estudio, lo cual limitó valorar significativamente esta complicación.
- Es imperativo implementar en la práctica clínica diaria el cálculo del riesgo cardiovascular en todos los pacientes valorados por trastornos lipídicos, para definir con base en ello la mejor estrategia de tratamiento para prevenir complicaciones futuras.
- Todas las calculadoras de riesgo disponibles actualmente presentan limitaciones para su uso en determinados grupos poblacionales, se debe utilizar la que mejor se adapte a las variables presentes en el paciente que necesitamos valorar, para evitar la sub o sobrestimación de riesgo CV, aunque esto implique no utilizar siempre la misma escala.

- Según la tasa de mortalidad por eventos cardiovasculares Costa Rica se comporta como un país de bajo riesgo cardiovascular extrapolando la clasificación actual de los países europeos.
- Se debe enfatizar más en la valoración de los pacientes con dislipidemia, la indicación y estimulación del mantenimiento de cambios en estilo de vida (dieta y ejercicio), para lograr un cambio significativo en el IMC del paciente, lo cual influye directamente en el nivel de lípidos plasmáticos y el desarrollo de ECV.
- El uso de ciprofibrato y fenofibrato como tratamiento de hipertrigliceridemia severa es efectivo para disminuir los niveles plasmáticos de triglicéridos en el rango requerido según las recomendaciones actuales para prevenir complicaciones agudas en estos pacientes.
- La utilización de fenofibrato y ciprofibrato en el tratamiento de dislipidemia mixta no mostró ser efectivo para alcanzar la disminución deseada en niveles de LDL - C ni de no HDL-C, los cuales son los principales objetivos de tratamiento en estos pacientes, ya que traducen reducción de los EACV según la evidencia actual.
- El fenofibrato, según la respuesta terapéutica de población del estudio, presenta una superioridad en reducción de los niveles plasmáticos de CT y no HDL - C en hipertrigliceridemia severa, sin embargo para corroborar estos datos se debería realizar un nuevo estudio con selección de grupos similares en características y número para mejorar la significancia estadística de este resultado.

# **CAPÍTULO V**

## **RECOMENDACIONES**

## CAPÍTULO V

### RECOMENDACIONES

- Se podría implementar un protocolo de manejo y tratamiento de dislipidemias a nivel institucional para estandarizar las intervenciones que deben realizarse en los pacientes y el orden en el cual iniciar los diferentes hipolipemiantes disponibles para prescribir como monoterapia o en combinación según las características del trastorno lipídico que se esté manejando.
- A nivel local, e incluso nacional, se puede implementar un sistema de recolección de datos para documentar realmente los factores de riesgo CV presentes en la población a tratar y el número de eventos por EACV fatales y no fatales anualmente, para construir una calculadora de riesgo cardiovascular validada para nuestra población y mejorar la exactitud del cálculo del riesgo CV total en los pacientes.
- Determinar mediante realización de estudios subsecuentes, con un diseño adecuado para ello, la comparación del efecto terapéutico entre fenofibrato y ciprofibrato, a fin de determinar cuál tiene mayor beneficio en la población local y facilitar la selección de la compra del medicamento por parte del clínico.
- Proponer a nivel central el desarrollo de talleres de ejercicio y educación nutricional grupal para los pacientes con dislipidemias, para estimular con ello el cambio de esta población en su estilo de vida y el mantenimiento de estas intervenciones a lo largo del tiempo con la ayuda del apoyo de otros individuos con padecimientos similares.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dislipidaemias. The Task Force for The Management of Dislipidaemias of The European Society of Cardiology (ESC) and The European Society of Atherosclerosis (EAS). *Eur Heart Journal*. Doi: 10. 1093 - *Eur Heart J / EHW* 272.
2. OPS/ OMS Sistema de Información regional de mortalidad 2014 (ICD - 10: Enfermedad cardiovascular (100 - 199), enfermedad isquémica del corazón (120 - 125)).
3. Angulo JM, Arias M, Duarte P, et al. Guía para la prevención de las enfermedades cardiovasculares. *EDNASS* 2015; 23,24, 28 - 33, 61-63, 71-75.
4. Brunton L, Chabner B, Knollman B, et al. Goodman y Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Mc Graw Hill Medical, 2011. 12th Edition. Cap 31: 877 - 898.
5. Saha SA, Kizhakepunnur LG, Bahekar A, Arora RR. The role of fibrates in the prevention of cardiovascular disease a pooled meta-analysis of long- term randomized placebo-controlled clinical trials. *Am Heart J* 2007; 154:943- 53.
6. The FIELD Study Investigators. Effects of long - term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-61.
7. Yuan G, Al-Shalid KZ, Engele RA. Hipertrigliceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ* 2007; 176: 1113-20.
8. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet* 2014; 383: 999 - 1008.
9. Gardner D, Shoback D. Greenspan Endocrinología básica y clínica. Mc Graw Hill 2012. 9a edición. Cap 19: 675 - 698.

10. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129 (25 Suppl 2): S1 - 45.
11. Ministerio de Salud. Dirección de Vigilancia de la Salud. Análisis de situación de salud en Costa Rica. Marzo 2014; pgs 113 - 122, 166 - 170.
12. Wong R, Abarca L, Rovira G, et al. CCSS. Área de Salud Colectiva / Subárea de Vigilancia Epidemiológica: Vigilancia de los factores de riesgo cardiovascular. 2011. Pgs: 42 - 48.
13. Ballantyne C. *Clinical lipidology: a companion to Braunwald's Heart Disease*. Elsevier, 2015. 2nd Edition. Caps: 1, 5, 9, 16.
14. Johansen C, et al. The complex genetic basis of plasma triglycerides. *Curr Atheroscler Rep* 2012; Vol 14: 227 - 234.
15. Watts G, Chan D. Novel insights into the regulation of postprandial lipemia by glucagon - like peptides: significance for diabetes. *Diabetes* 2013; Vol 62: 336 - 338.
16. Johansen C, et al. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J Lipid Res* 2011, Vol 52: 189 - 206.
17. Surendran R, et al. Mutations in LPL, ApoCII, ApoA5, GPIHBP1 y LMF1 en pacientes con severa hipertrigliceridemia. *J Intern Med* 2012; Vol 272: 185 - 196.
18. Longo, Fauci, Kasper, et al. *Harrison: principios de Medicina Interna*. Volumen 2. Mc Graw Hill. 18ava Edición. Cap 242.
19. Goldberg I, et al. Triglycerides and heart disease: still a hypothesis?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; Vol 31: 1716 - 1725.
20. Bays H, et al. Icosapent ethyl, a pure EPA omega - 3 fatty acid: effects on lipoprotein particle concentration and size in patients with very high triglyceride levels (MARINE Study). *J Clin Lipidol* 2012; Vol 6: 565 - 572.
21. Estruch R, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; Vol 368: 1279 - 1290.

22. Rubenfire M, Brook R, Rosenson R, et al. Treating mixed hyperlipidemia and the atherogenic lipid phenotype of prevention of cardiovascular events. *Am J Med* 2010; Vol 123: 892 - 898.
23. Miller M, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; Vol 123: 2292 - 2333.
24. Watts G, et al. Desmytifying the management of hypertriglyceridaemia. *Nature* 2013; Vol 10: 648 - 659.
25. Murad MH, Hazem A, Coto-Yglesias F, et al. The association of hypertriglyceridemia with cardiovascular events and pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord* 2012; 12: 2.
26. Berglund L, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; Vol 97: 2969 - 2989.
27. Ridker PM. Fasting versus non - fasting triglycerides and the prediction of cardiovascular risk: do we need to revisit the oral triglyceride tolerance test?. *Clin Chem* 2008; 54:11–13.
28. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Non - fasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298:299 – 308.
29. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with non - fasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298:309–316.
30. Ip S, Lichtenstein AH, Chung M, Lau J, Balk EM. Systematic review: association of low - density lipoprotein subfractions with cardiovascular outcomes. *Ann Intern Med* 2009; 150: 474 – 484.
31. Holewijn S, Heijer M, Swinkels DW, et al. Apolipoprotein B, non-HDL cholesterol and LDL cholesterol for identifying individuals at increased cardiovascular risk. *J Intern Med* 2010; 268: 567–577.

32. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high - density lipoprotein cholesterol level: a meta - analysis of population - based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213–219.
33. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10158 incident cases among 262525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115: 450–458.
34. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta - analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1146 –1155.
35. Johnson RK, Appel LJ, Brands M, et al. On behalf of the American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Epidemiology and Prevention Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 120: 1011–1020.
36. Dekker MJ, Graham TE, Ooi TC, Robinson LE. Exercise prior to fat ingestion lowers fasting and postprandial VLDL and decreases adipose tissue IL-6 and GIP receptor mRNA in hyper- triacylglycerolemic men. *J Nutr Biochem* 2010; 21: 983–990.
37. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tambalis KD, et al. Resistance exercise plus to aerobic activities is associated with better lipids profile among healthy individuals: the ATTICA study. *QJM* 2009; 102: 609 – 616.
38. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Summary of American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendation revision. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2186 –2191.
39. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.

40. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1512–1524.
41. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle - aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237–1245.
42. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. The metabolic basis of inherited disease. Familial lipoprotein lipase deficiency, ApoC-II deficiency, and hepatic lipase deficiency. New York: Mc Graw-Hill 2001; 8th ed. 2789 –2816.
43. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563– 1574.
44. Abourbih S, Filion KB, Joseph L, et al. Effects of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Am J Med* 2009; 122: 962.e1–962.e8.
45. Sacks FM. After the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study: implications for fenofibrate. *Am J Cardiol* 2008; 102: 34L–40L.)
46. Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. *Ann Intern Med* 2009; 151: 622– 630.
47. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383 - 9.
48. Sheperd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hipercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301 - 7.
49. Cholesterol Treatment Trialist’s (CTT) Collaborators, Mihaylouea B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with estatin therapy in

- people at low risk of vascular disease: meta - analysis of individual data from 27 randomized trials. *Lancet* 2012; 380: 581 - 90.
50. Holmes HM, Hayley DC, Alexander GC, et al. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Arch Intern Med* 2006; 166: 605 - 9.
51. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Medicine* 2002; 162: 2269 - 76.
52. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med* 2010; 362: 1563 - 74.
53. Taylor F, Ward K, Moore TH, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Data Base Syst Rev* 2011. CD004816.
54. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicenter randomized placebo - controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685 - 96.
55. Rosenfeld KE, Wenger NS, Kagawa - Singer M. End - of - life decision making: a qualitative study of elderly individuals. *J Gen Intern Med* 2000; 15: 620 - 5.
56. Ditto PH, Drewley JA, Moore KA, et al. Fates worse than dead: the role of valued life activities in health state evaluations. *Health Psychol* 1996; 15: 332-43.
57. Nease RJ, Kneeland T, O'Connor GT, et al. Variation in patient utilities for outcome of the management of chronic stable angina: Implications for clinical practice guidelines. Ischemic Heart Disease Patient Outcomes Research Team. *JAMA* 1995; 273: 1185 - 90.
58. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623 - 30.

59. Ritker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C - reactive protein. *N Eng J Med* 2008; 359: 2195 - 207.
60. Institute of Medicine (U.S.) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, Graham R. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, D.C.: National Academies Press. 2011.
61. Gibbons GH, Harold JG, Jessup M, et al. The next steps in developing clinical practice guidelines for prevention. *J Am Coll Cardiol* 2013. 62: 1399-400.
62. Gibbons GH, Shurin SB, Mensah GA, et al. Refocusing the agenda on cardiovascular guidelines: and announcement from the National Heart Lung and Blood Institute. *Circulation* 2013; 128: 1713 - 5.
63. Holmes HM, Hayley DC, Alexander GC, et al. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Arch Intern Med* 2006; 166: 605 - 9.
64. Porock D, Oliver D, Zweig S, et al. Predicting death in the nursing home: development and validation of the six - month Minimum Data Set mortality risk index. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 491-8.
65. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2960 - 84.
66. Akushevich I, Kravchenko J, Ukraintseva S, et al. Age patterns of incidence of geriatric disease in the U. S. elderly population: Medicare - based analysis. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 323 - 7.
67. Robinson JG, Bakris G, Torner J, et al. Is it time for a cardiovascular primary prevention trial in the elderly?. *Stroke* 2007; 38: 441- 50.
68. Stineman MG, Xie D, Pan Q, et al. All - cause 1-, 5-, and 10 year mortality in elderly people according to activities of daily living stage. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 485 - 92.
69. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: A meta - analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 485-94.

70. Kolovou GD, Mikhailibis DP, Kovar J, et al. Assessment and clinical relevance of non - fasting and postprandial triglyceride: and expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol* 2011; 9: 271 - 80
71. Jorgensen AB, Frikke - Schmidt R, West AS, et al. Genetically elevated non - fasting triglyceride and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J* 2013; 34: 1826 - 33.
72. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high - density lipoprotein cholesterol level: a meta - analysis of population - based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213 - 9.
73. Varbo A, Benn M, Tybjaerg - Hansen A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 427 - 36.
74. Bansal S, Buring JE, Rifai N, et al. Fasting compared with non - fasting triglycerides and risk of cardiovascular event in women. *JAMA* 2007; 298: 309 - 16.
75. Nordestedgard BG, Benn M, Schnoher P, et al. Non - fasting triglycerides risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298: 299 - 308.
76. Canon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndrome. *N Eng J Med*; 272: 2387 - 97.
77. Thomson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein A-I, the apolipoprotein B/ A - I ratio and coronary heart disease: a literature - based meta - analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2006; 259: 481 - 92.
78. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, et al. Meta - analysis of the relationship between non - high - density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 316 - 22.
79. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National, Heart, Lung and

- Bood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640 - 5.
80. Dattilo AM, Kris - Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoprotein: Meta - analysis. *Am J Clin Nutr* 1992. 56: 320 - 8.
81. Puzziferri N, Roshek TB - 3rd, Mayo HG, et al. Long - term follow - up after bariatric surgery: A systematic review. *JAMA* 2014; 312: 934 - 42.
82. Huffman HK, Hawk VH, Henes ST, et al. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary pattern - doesn't matter if they exercise? Responses in Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise I. *Am Heart J* 2012;164:117-24.
83. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med* 2003;37:283-90.
84. Mills EJ, Rachlis N, Wu P, et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1769-81.
85. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170:1024-31.
86. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004;109(23 Suppl 1):III-39 - 43.
87. Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins. Basic research and clinical perspectives. *Circulation* 2010;74:818-26.
88. Law M, Rudnicka AR, Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):52-60C.
89. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10:264-71.

90. Holoshitz N, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Relative safety of gemfibrozil and fenofibrate in the absence of concomitant cerivastatin use. *Am J Cardiol* 2008;101:95-7.
91. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, et al. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Metab* 2009;11:89-94.
92. Triglyceride Coronary Disease Genetics, Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al. Triglyceride mediated pathways and coronary heart disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375:1634-39.
93. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;384:626-35.
94. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, et al. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials including 117,411 patients. *BMJ* 2014;349:g4379.
95. Ip CK, Jin DM, Gao JJ, et al. Effects of add-on lipid-modifying therapy on top of background statin treatment on major cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2015;191:138-48.
96. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-84.
97. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, et al. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;57:267-72.
98. Boden W, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; Vol 365: 2255 - 2267.

# **ANEXOS**

## Anexo Nº 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS: Estudio “ Efecto hipolipemiante de ciprofibrato y fenofibrato en el tratamiento de hipertrigliceridemia severa y dislipidemia mixta en la consulta externa del servicio de Medicina Interna y Endocrinología HDRACG”.

Nº paciente\_\_\_ Género: Fem \_\_ Masc\_\_ Edad (años):\_\_\_ Fecha captación:\_\_\_

APP:

- AVC: Si \_\_ No \_\_

No \_\_

- EAC: Si \_\_ No\_\_

\_\_ No

- DM - 2: Si \_\_ No \_\_

- HTA: Si\_\_ No\_\_

- Obesidad: Si \_\_ No\_\_

- Dislipidemia: Si \_\_ No\_\_

- Hipotiroidismo: Si\_\_ No\_\_

- Antecedente de pancreatitis por TG: Si\_\_ No\_\_

APNP

- Etilismo activo: Si \_\_

- Tabaquismo activo: Si

-Alergias: Si\_\_ No\_\_

Primera atención CE: Medicina Interna \_\_ / Endocrinología\_\_

PA

FC

IMC

Riesgo Cardiovascular Calculado

- Bajo RCV:\_\_\_
- Mod RCV:\_\_\_
- Alto RCV:\_\_\_
- No calculado:\_\_\_

Procedencia del paciente

- Clínica periférica\_\_
- Control privado\_\_
- Hospital\_\_

Tratamiento previo referencia HCG

- Estatinas\_\_ / Dosis:
- Fibratos\_\_ / Dosis:
- Medidas no farmacológicas:
  - Si\_\_ / Dieta\_\_ / Ejercicio\_\_
  - No\_\_
- Sin tratamiento previo

Primera atención CE: Medicina Interna __ / Endocrinología__	
Perfil lipídico inicial	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipertrigliceridemia severa__</li> <li>- Dislipidemia mixta__</li> <li>- Valores PL               <ul style="list-style-type: none"> <li>- CT:</li> <li>- TG:</li> <li>- LDL - C:</li> <li>- HDL-C:</li> <li>- no HDL - C</li> </ul> </li> </ul>
Manejo inicial HCG	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervención no farmacológica:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si__ / Nutrición __ / Ejercicio__</li> <li>- No__</li> </ul> </li> <li>- Tratamiento farmacológico:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si__                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estatinas__ / Dosis:</li> <li>- Fibratos__ / Dosis:</li> <li>- Otro tx:</li> </ul> </li> <li>- No__</li> </ul> </li> <li>- Exámenes complementarios:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glic ayunas__</li> <li>- HbA1c__</li> <li>- TSH__</li> <li>- PFR__</li> <li>- Uso de GO__</li> </ul> </li> </ul>

Valoración subsecuente 6m - 1a	
PA	
FC	
IMC	

Valoración subsecuente 6m - 1a	
Perfil lipídico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Realizado__ / No realizado__</li> <li>- Valores PL               <ul style="list-style-type: none"> <li>- CT:</li> <li>- TG:</li> <li>- LDL-C:</li> <li>- HDL - C:</li> <li>- no HDL-C:</li> </ul> </li> </ul>
Cumplimiento tx instautado	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Asistencia nutrición: Si__ / No__</li> <li>- Ejercicio: Si__ / No__</li> <li>- Tratamiento farmacológico:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si__ Estatinas__ / Fibratos__</li> <li>- Dosis:</li> <li>- Otro tx:</li> </ul> </li> </ul>
Cambio de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si__               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estatinas__ / Dosis:</li> <li>- Fibratos__ / Dosis:</li> <li>- Otro tx__ / Dosis:</li> </ul> </li> <li>- No__</li> </ul>
Estudios complementarios	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glic ayunas:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si__ /NI__ Anl__</li> <li>- No__</li> </ul> </li> <li>- HbA1c:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si__ / NI__ Anl__</li> <li>- No__</li> </ul> </li> <li>- TSH:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si__ / NI__ Anl__</li> <li>- No__</li> </ul> </li> <li>- Uso de GO:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si__</li> <li>- No__</li> </ul> </li> <li>- PFR:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si__ / NI__ Anl__</li> <li>- No__</li> </ul> </li> </ul>

Se repite el cuadro de la valoración subsecuente en dos ocasiones más, lo cual correspondía a la consulta de 1a - 2a y a la de 2a - 3a de tratamiento.