

Dislipidemia aterogénica en Latino América: Prevalencia, causas y tratamiento

Atherogenic dyslipidemia in Latin America: Prevalence, cause and treatment

Drs. Carlos I. Ponte-N, Jesus E Isea-Perez, Alberto J Lorenzatti, Patricio Lopez-Jaramillo, Fernando Stuardo Wyss-Q, Xavier Pintó, Fernando Lanas, Josefina Medina, Livia T, Machado-H, Monica Acevedo, Paola Varleta Alfonso Bryce, Carlos Carrera, Carlos Ernesto Peñaherrera, José Ramón Gómez-M, Alfredo Lozada, Alonso Merchan-V, Daniel Piskorz, Enrique Morales, Maria Paniagua, Félix Medina-Palomino, Raul Alejandro Villar-M, Leonardo Cobos, Enrique Gómez-Alvares, Rodrigo Alonso, Juan Colan, Julio Chirinos, Jofre Lara, Vladimir Ullauri, Ildelfonso Arocha; pertenecientes a la Academia Latino Americana para el estudio de los Lípidos (ALALIP).

Documento de posición de expertos de la Academia Latino Americana para el estudio de los Lípidos (ALALIP) Avalado por la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC), Sociedad Sur Americana de Cardiología (SSC), el Colegio Panamericano de Endotelio (CPAE) y la Sociedad Internacional de Aterosclerosis (IAS)

RESUMEN

En las guías clínicas actuales, la dislipidemia aterogénica es una entidad escasamente atendida. Debido a las frecuentes alteraciones en los lípidos asociados a la dislipidemia aterogénica en Latino América, organizamos un grupo de experto que se ha denominado Academia Latino Americana para el estudio de los lípidos para generar un documento con análisis de su prevalencia y ofrecer recomendaciones prácticas. Metodología: Utilizando la metodología Delphi modificada, realizamos una revisión comprehensiva de la literatura con énfasis en aquellas publicaciones con implicaciones para Latino América. Subsecuentemente, desarrollamos preguntas claves para ser discutidas. Resultados: En Latino América no existe

un estudio global sobre los factores de riesgo que representan a la totalidad de la población. El análisis sistemático de las encuestas nacionales de salud y de los estudios sistemáticos de cohorte muestran consistentemente una alta prevalencia de las anormalidades lipídicas que definen la dislipidemia aterogénica. La concentración baja del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad varía entre 34,1 % a 53,3 % y la de triglicéridos elevados del 25,5 % al 31,2 %, con mayor prevalencia entre los hombres. Múltiples causas se han reconocidos como: alta ingesta de alimentos de mayor densidad calórica, contenido de colesterol, grasas trans, sedentarismo y cambios epigenéticos. La dislipidemia aterogénica bien puede ser tratada con los cambios terapéuticos del estilo de vida con incremento en la actividad física, ejercicio regular y dieta baja en carbohidratos y alta en ácidos grasos poliinsaturados, tales como los ácidos grasos omega-3 como intervención primaria. De ser necesario, esta estrategia sera suplementada con terapia farmacológica como la monoterapia con estatinas o la combinación de fibratos/ácidos grasos omega-3. Conclusiones: Las anormalidades lipídicas que definen la dislipidemia aterogénica tienen una elevada prevalencia en Latino América; su interacción con un estilo de vida no saludable, herencia y cambios epigenéticos están ligados a sus posibles causas. La dislipidemia aterogénica es una causa importante de riesgo cardiovascular residual que debe ser diagnosticada y tratada. Es importante y necesario diseñar un estudio global de factores de riesgo en Latino América para conocer la real prevalencia de la dislipidemia aterogénica.

CORRESPONDENCIA

Dirección de contacto: ciponten@gmail.com

CONFLICTO DE INTERÉS: Ninguno que declarar

Este documento está siendo publicado conjuntamente con la Revista de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna y la Revista de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo.

Recibido en: agosto 16, 2017
Aceptado en: agosto 16, 2017

PALABRAS CLAVE: *Dislipidemia aterogénica, triglicéridos, lipoproteínas ricas en triglicéridos, Latino América, factor de riesgo cardiovascular, estatinas, fibratos, omega-3.*

SUMMARY

In the current clinical guidelines, atherogenic dyslipidemia is a poorly recognized entity. Due to the frequent lipid alterations associated with atherogenic dyslipidemia in Latin America, we organized a group of experts named Latin American Academy for the study of Lipids, to generate a document for analyzing its prevalence and to offer practical recommendations.

Methodology: *Using the Delphi methodology, we conducted a comprehensive literature review, with emphasis on those publications with implications for Latin America. Subsequently we developed key questions to be discussed.* **Results:** *In Latin America There is no a global study on risk factors that represent the entire population. The systematic analysis of national health surveys and regional cohort studies showed a consistent high prevalence of the lipid abnormalities that define atherogenic dyslipidemia. Low high density lipoprotein cholesterol ranges from 34.1 % to 53.3 % and Elevated triglycerides from 25.5 % to 31.2 % more prevalent in men. There are multiple causes: high consumption of foods with a high caloric density, cholesterol and trans fats, sedentary lifestyle and epigenetic changes. Atherogenic dyslipidemia must be well treated with therapeutic changes in lifestyle with increased in physical activities, regular exercise and a diet with a low proportion of carbohydrates and rich in polyunsaturated fatty acid, such as omega-3 fatty acid as primary intervention. If needed, this strategy must be supplemented with pharmacological therapies such as monotherapy with statins or a combination of fibrates plus omega-3 fatty acid.* **Conclusions:** *Lipid abnormalities that define atherogenic dyslipidemia have a high prevalence in Latin America; the interaction between non-healthy lifestyle, inheritance and epigenetic changes, possibly are its cause. Atherogenic dyslipidemia is an important cause of cardiovascular residual risk, that must be diagnosed and treated. It is important and necessary to design a global study of risk factors in Latin America to know the true prevalence of atherogenic dyslipidemia.*

KEY WORDS: *Atherogenic dyslipidemia, triglycerides, triglycerides-rich lipoproteins, Latin America, cardiovascular risk factor, statins, fibrates, omega-3 fatty acid.*

1. Introducción

La dislipidemia aterogénica (DA) es una entidad clínica que frecuentemente es infradiagnosticada y subtratada. Una reciente revisión sistemática de la literatura concluyó que las guías de práctica clínica especializadas en lípidos o en prevención cardiovascular, no pesan la importancia de la DA y/o la abordan de forma tangencial, poco profunda

y convincente, sin darle la notoriedad que esta anomalía lipídica tiene sobre el riesgo cardiovascular global y residual de los pacientes ⁽¹⁾.

La DA se caracteriza por un aumento de lipoproteínas ricas en triglicéridos (LPRTG) y de partículas aterogénicas en el plasma. El interés en las LPRTG ha fluctuado en los últimos años desde ser consideradas como causa importante de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) hasta ser descartadas como uno de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Los resultados de recientes investigaciones epidemiológicas y de aleatorización mendeliana han renovado el interés en su papel como factor causal de la ECVA, su impacto en el riesgo residual y el efecto de su óptimo control en la reducción de la enfermedad cardiovascular (ECV) ⁽²⁾.

Latino América (LA) posee características étnicas, socioeconómicas y culturales que la distinguen de otras regiones del mundo; actualmente atraviesa por una transición epidemiológica y de cambios de estilos de vida con aumento en el consumo de productos ultraprocesados (PUP) y de alta densidad calórica (harinas fritas y bebidas azucaradas, entre otros), vida sedentaria relacionada con proceso de migración poblacional a las ciudades que deriva en un aumento significativo en la incidencia de obesidad, sobrepeso y enfermedades cardiometabólicas (ECM), superior a los registrados en otras regiones del mundo ⁽³⁾, factores que se asocian con un aumento de la prevalencia de DA.

Para revisar las evidencias existentes y extraer conclusiones sobre esta situación, se creó el grupo de expertos denominado Academia Latino Americana para el estudio de los LIPIDOS (ALALIP) con el objetivo de elaborar un documento que precise la prevalencia de esta condición en nuestra región, y realice recomendaciones específicas que permitan optimizar el abordaje de la DA en LA, considerando la prevención, el diagnóstico y tratamiento, con el objetivo de contribuir a la elaboración de políticas públicas dirigidas a reducir la morbimortalidad cardiovascular en LA.

2. Metodología

Se utilizó una modificación del método

Delphi ⁽⁴⁾ para lograr una metodología de comunicación sistemática y estructurada y extraer opiniones y conclusiones con argumentos soportados en evidencias y discusiones consensuadas.

Se seleccionó a un panel de expertos académicos de diferentes países latinoamericanos (Argentina, Chile, Colombia, Ecuador, Guatemala, México, Paraguay, Perú y Venezuela) elegidos en base a su experiencia en lipidología, nutrición y ECM. El panel fue organizado en pequeños grupos de trabajo para responder preguntas específicas previamente sugeridas por los coordinadores. Cada grupo respondió sus preguntas y posteriormente, en conjunto se discutieron las respuestas para la elaboración del documento final. Se aceptaron como unánimes aquellas recomendaciones que tuvieron un 100 % de aceptación; de consenso, aquellas con, al menos, un 80 %; y de desacuerdo, aquellas con menos del 80 %. Todas las recomendaciones y conclusiones se incluyeron en el documento final.

Para responder cada pregunta se hizo una revisión sistemática de la literatura utilizando como palabras claves: dislipidemia aterogénica, triglicéridos, lipoproteínas ricas en triglicéridos, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), riesgo cardiovascular, obesidad, síndrome metabólico, enfermedades cardiometabólicas, y Latino América.

La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficos MEDLINE, ScIELO, LILACS, Revencyt, BIREME, ScIENTI, LIVECS y PERIÓDICA. La literatura no indexada, así como publicaciones oficiales o de organismos internacionales, fueron seleccionadas solamente si la metodología usada para su elaboración fue considerada apropiada. Se dió prioridad a las publicaciones que incluían datos epidemiológicos y de investigación clínica en LA y/o que sus conclusiones fuesen aplicables a esta región.

3. Definición de DA

Clásicamente es definida como un grupo de alteraciones fenotípicas lipídicas caracterizadas por⁵:

1. Altas concentraciones de LPRTG.

2. Valores séricos normales o levemente elevados de C-LDL pero con mayor número de partículas debido a un predominio de LDL pequeñas y densas.
3. Colesterol No HDL elevado (colesterol total menos la cifra de C-HDL). Este parámetro corresponde al colesterol de todas las lipoproteínas aterogénicas incluyendo el de las C-LDL, los remanentes de quilomicrones, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y sus remanentes, las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y la Lipoproteína "a", o Lp(a).
4. Concentración disminuida de C-HDL.

Este perfil lipídico alterado favorece la iniciación y desarrollo acelerado de la aterosclerosis ⁽⁵⁾, clínicamente asociado a ECVA y deficientemente atendido en las escalas tradicionales de riesgo ^(6,7).

4. Epidemiología de la DA en LA

La ECVA es la primera causa de muerte en LA, correspondiendo un 70 % de ellas a infarto del miocardio (IM) y/o ictus. Los factores de riesgo modificables para estas enfermedades han sido bien definidos por los estudios INTERHEART ⁽⁸⁾ e INTERSTROKE ⁽⁹⁾, en los cuales LA tuvo una importante participación y entre los que se destacan la obesidad abdominal, la hipertensión arterial, la alterada relación apolipoproteína B/A1, el tabaquismo y factores psicosociales.

4A. ¿Cuál es la prevalencia de la DA en LA? Es diferente a la de otras regiones?

La prevalencia de esta condición se obtuvo de los estudios realizados en muestras representativas de la población general o regional que incluyeron determinaciones de perfil lipídico.

La encuesta de salud de México, años 1992-1993, incluyó a 2 256 adultos entre 20 y 69 años de edad con muestras de sangre tomadas luego de 9 a 12 horas de ayuno. En esta muestra urbana, seleccionada de 417 ciudades con poblaciones superiores a 2 500 habitantes, se reportó una prevalencia de C-HDL inferior a 35 mg/dL en 46,2 % de los hombres y en el 28,7 % de las mujeres; no hubo diferencias en la prevalencia entre los diferentes rangos de edad. Un nivel de TG > 150 mg/dL se encontró

en el 49,7 % de los hombres y en el 30,8 % de las mujeres, siendo progresivamente mayor a medida que se avanzaba en edad. La combinación de C-HDL bajo y TG elevados (valores > 200 mg/dL), se obtuvo en el 12,9 % de la muestra total, siendo esta combinación más frecuente en hombres que en mujeres (20,9 % vs 7,2 %, respectivamente) ⁽¹⁰⁾. Esta encuesta se repitió años después, encontrándose que la frecuencia de ambas alteraciones combinadas subió significativamente desde 12,9 % hasta 18,3 % (41,8 % de incremento) ⁽¹¹⁾.

La Encuesta Nacional de Salud de Chile, años 2010-2011, fue una muestra representativa nacional seleccionada mediante un muestreo aleatorizado de 4 965 personas entre 18 y 74 años de edad. La prevalencia de TG \geq 150 mg/dL medidos luego de ayuno de 9 horas o más fue del 31,2 %, más frecuente en hombres que en mujeres (35,6 % vs 27,1 %, respectivamente) ⁽¹²⁾. No informaron sobre el C-HDL.

El estudio nacional sobre FRCV de República Dominicana (EFRICARD II) ⁽¹³⁾, incluyó a 4 976 adultos entre 18 y 75 años, informando de una prevalencia de C-HDL <40 mg/dL de 30,7 % siendo significativamente mayor en hombres que en mujeres (40,0 vs 26,4 % P<0,0001), y una prevalencia de TG >150 mg/dL del 21 % (26,3 en hombre vs 18,3 % en las mujeres, P<0,004).

En el estudio “*Latin American Consortium of Studies in Obesity*” (LASO) ⁽¹⁴⁾ se analizaron los resultados obtenidos de 11 estudios poblacionales independientes de sección cruzada hechos con similares metodologías en 8 países de LA, con una muestra total de 31 009 participantes, resultando en un 53,3 % de prevalencia de cifras bajas de C-HDL (<40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres) y un 25,5 % de prevalencia de TG elevados (\geq 150 mg/dL). No hubo procesamiento de las muestras en un laboratorio central.

En Venezuela, un estudio hecho en 3 108 individuos con 20 o más años de edad ⁽¹⁵⁾ mostró una prevalencia ajustada por edad de 24,1 % de DA, con una frecuencia de HDL-C bajo del 65 %. Cifras similares (24,7 %) se obtuvieron en 4 estudios más recientes en este país, lo que sugiere una prevalencia

ponderada de DA en Venezuela del 24,7 % ⁽¹⁶⁾.

Estos datos de estudios aislados soportan la aseveración que la DA es especialmente frecuente en LA, sin embargo, dadas las diferencias metodológicas de los estudios revisados estamos conscientes de la necesidad de implementar un estudio epidemiológico global con una metodología uniforme que determine consistentemente la prevalencia de la DA.

Comparando los datos parciales actualmente disponibles de C-HDL y TG de LA con los de otros países se obtuvo una mayor prevalencia de estas alteraciones en LA. En Estados Unidos, la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (NHANES 2009-10) ⁽¹⁷⁾ mostró una prevalencia de C-HDL bajo del 30,1 % (Intervalo de confianza [IC] 95 %: 29,9-33,2 %) la cual es inferior a la encontrada en LA ⁽¹⁴⁾. En España, un estudio realizado en Murcia mostró una prevalencia de C-HDL bajo del 27,3 % (IC 95 % 25,1-29,4) ⁽¹⁸⁾. Estos resultados sugieren que en LA la prevalencia reportada de C-HDL bajo es más alta que la documentada en otras partes del mundo, siendo mayores los porcentajes en mujeres.

Cuando se utiliza un punto de corte de TG \geq 150 mg/dL, la prevalencia de TG elevados en los estudios de LA, con la excepción del estudio LASO ⁽¹⁴⁾, fue, en general, más alta que en el estudio NHANES (24,3 %; IC 95 % 21,6-26,9 ⁽¹⁷⁾ y que en el estudio español ⁽¹⁸⁾ (22,8 %; IC 95 % 25,1-29,4 %). La prevalencia de TG elevados fue consistentemente más alta en los hombres en LA.

Finalmente, debe mencionarse que un estudio hecho en Venezuela mostró una menor prevalencia de C-HDL bajo en la población amerindia que en la población blanca y afrodescendiente ⁽¹⁶⁾.

No hay estudios en LA para cuantificar las partículas pequeñas y densas de C-LDL.

4.B ¿Cuáles podrían ser las causas de la prevalencia de estas anormalidades lipídicas en LA?

4. B. i: Socioeconómicas y culturales: LA tiene una serie de características étnicas, económicas y culturales únicas que influyen en una mayor prevalencia de ECM en nuestra región; de hecho,

algunos datos indican que hay diferencias en los mecanismos y en el peso específico de los factores de riesgo en nuestra población ⁽¹⁹⁾. Además, en LA el estrés psicosocial debe ser considerado como un factor adicional de riesgo cardiovascular ⁽²⁰⁾.

4. B. ii - Alimentarias: El consumo en mayor o menor grado de los diversos tipos de alimentos influirá en la prevalencia de las ECM.

a) Grasas: Las grasas saturadas se consumen en forma similar a otras regiones en vías de desarrollo del mundo, pero los ácidos grasos insaturados se consumen en poca cantidad siendo más notorio el bajo consumo de AG omega 3 provenientes del pescado. Hay países como Argentina, Bolivia, México y Paraguay, donde su consumo es menor de 50 g/día. Fuentes importantes de grasas son las frituras, las harinas fritas y la grasa proveniente del cerdo.

b) Azúcares y productos ultraprocesados. Los azúcares refinados, las bebidas gaseosas con azúcar añadida y los productos ultraprocesados (PUP), que son formulaciones listas para comer o beber que contienen mayores cantidades de azúcar, grasas y sodio son extensamente consumidos en LA ya que son prácticos, ubicuos, muy bien publicitados, con alta palatabilidad y adictivos ^(21,22).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) realizó un estudio usando encuestas nacionales de 12 países, entre 1999 y 2013, examinando la asociación entre los cambios en las ventas anuales per cápita de PUP (en kilogramos) y los cambios en el promedio del IMC estandarizado en adultos. El estudio concluyó que el mercado en LA es el tercero en el mundo, detrás de Asia y Canadá, aumentando el 50 % entre los años 2000 y 2013; sobrepasando al mercado de EE.UU en la venta de bebidas gaseosas azucaradas en el año 2013 ⁽²²⁾.

Educar a la población y legislar para reducir el consumo de estos productos es una oportunidad no aprovechada para disminuir la obesidad y las ECM en LA.

4. B. iii. Genética y Epigenética. Como ya se describió, en las investigaciones epidemiológicas

hechas en LA se evidenció que la anomalía lipídica más frecuente son los valores bajos de C-HDL. Un estudio reciente ha sugerido que hay un componente genético asociado a la hipoalfalipoproteinemia en poblaciones de ascendencia nativa en LA ⁽²³⁾, confirmando que el C-HDL bajo es la anomalía lipídica más común en las poblaciones de ascendencia nativa americana, reportando prevalencias entre 40 % y 50 %. La contribución de este rasgo para el síndrome metabólico es mayor en personas con ancestros amerindios que en otros grupos étnicos.

Hoy día es absolutamente aceptado que los cambios ambientales pueden inducir alteraciones del tipo metilaciones o acetilaciones y en las histonas, denominados epigenéticos, que alteran la expresión del código genético y modifican el fenotipo.

Las modificaciones epigenéticas (transcripcionales, proteómicas, metabólicas) que sufre la cromatina se asocian al nivel de activación de algunas funciones celulares y son transmitidos de una generación de células a la siguiente ⁽²⁴⁾ (Figura 1).

El aumento de las tasas de ECM observada hoy día en LA podría ser el resultado de cambios epigenéticos debidos a la discrepancia entre el entorno nutricional durante la vida fetal y temprana, los llamados primeros mil días, y el entorno del adulto; esta discrepancia produce un desajuste entre la programación fetal del individuo y los cambios creados por la imposición de nuevos estilos de vida, afectando la expresión y el impacto de los factores de riesgo en las poblaciones ⁽²⁵⁾; esto explica, al menos en parte, por qué la obesidad abdominal fue el factor de riesgo atribuible en la población de LA más elevado en el estudio INTERHEART ⁽⁸⁾.

5. Fisiopatología de la DA y su relación con la ECVA

5.1. ¿Qué mecanismos originan la DA? El principal mecanismo implicado en su génesis parece ser la resistencia a la insulina. Los TG y los ésteres de colesterol son los dos lípidos más importantes en la circulación. Por ser hidrofóbicos, es imprescindible que se combinen con apoproteínas para formar lipoproteínas y así ser transportados en el plasma. El colesterol es transportado por todas

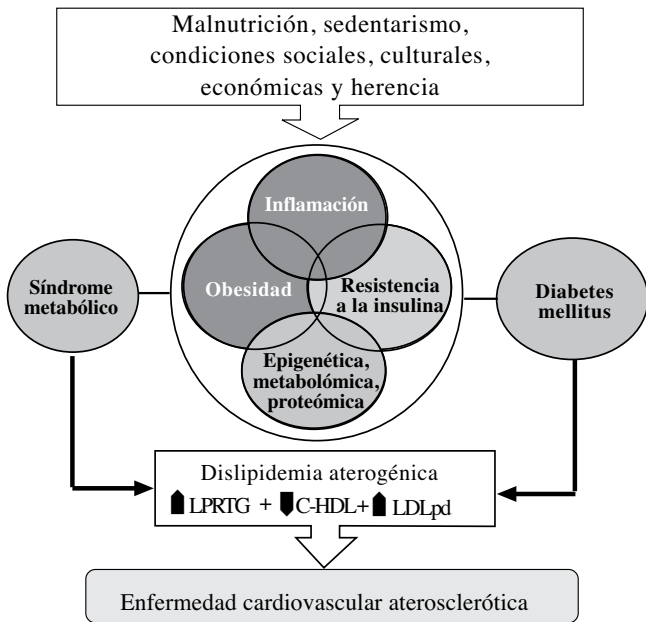


Figura 1. Génesis de la dislipidemia aterogénica.

las lipoproteínas, particularmente concentrado en las partículas de C-HDL y C-LDL.

En general, los TG se transportan en las VLDL, los quilomicrones y sus respectivos remanentes. Por su alto contenido de TG estas partículas son llamadas LPRTG. Las lipoproteínas además del contenido de TG o colesterol, su tamaño y densidad, pueden también caracterizarse por las apoproteínas. Así, la apoB100 se encuentra en las VLDL, IDL y LDL; en general esta fracción en conjunto es conocida como colesterol no HDL (C-No-HDL). Las HDL, por el contrario, contienen apoA1 como apoproteína. Los pacientes con DA se identifican fenotípicamente por un exceso de TG en sangre que frecuentemente se relaciona en forma independiente con trastornos metabólicos como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la obesidad y el síndrome metabólico (SMet) ^(26,27).

En condiciones normales la lipólisis de los TG en los adipocitos es suprimida por la insulina

(Figura 2), pero en los estados de insulino resistencia, asociados con la obesidad abdominal y el sobrepeso, este fenómeno no ocurre y el resultado es la mayor disponibilidad de ácidos grasos libres (AGL) en la circulación portal. Estos AGL llegan al hígado sirviendo de materia prima para favorecer la síntesis de TG por el hepatocito siendo su consecuencia inmediata (paso 2 de Figura 2) una sobreproducción de partículas de VLDL grandes y ricas en TG, portadoras de apoCIII, que tienen un mayor tiempo de permanencia en plasma. La lipólisis de este exceso de TG de las VLDL genera remanentes de VLDL, IDL y finalmente (paso 3, Figura 2) de LDL pequeñas y densas ^(28,29).

Paralelamente los altos contenidos de TG de las VLDL generan un intercambio exagerado de estos por colesterol entre las VLDL y las HDL debido a la acción de la enzima de transferencia de ésteres de colesterol (CETP por sus siglas en inglés) (paso 4, Figura 2), dando por resultado partículas de C-HDL anormalmente cargadas

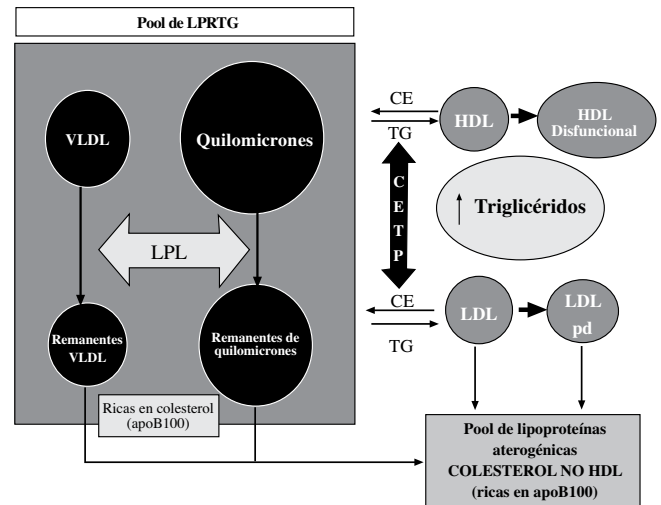


Figura 2. Relación de la hipertrigliceridemia con la dislipidemia aterogénica.

CE: Colesterol esterificado; CETP: Enzima de transferencia de ésteres de colesterol; LDLpd: Lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas; LPL: Lipoprotein lipasa. Demás abreviaturas en el texto.

de TG, las cuales, a su vez, son blanco de la lipoprotein lipasa sensible a hormona (LPL) y de la lipasa hepática, enzimas que las depletan de TG (paso 5, Figura 2), produciéndose partículas de C-HDL pequeñas y densas que son menos eficientes en el transporte reverso de colesterol y, además, son eliminadas más rápidamente de la circulación reduciendo en consecuencia su concentración en sangre⁽³⁰⁾. En los pacientes con obesidad visceral las concentraciones bajas de C-HDL plasmático y de apoA1 se relacionan con las igualmente bajas de adiponectina⁽³¹⁾.

5.2. ¿El exceso de TG debe ser considerado como el padre de la DA? En los estados de insulinoresistencia, y debido a su mayor tamaño y alto contenido de TG, la vida media de las LPRTG está prolongada y, en consecuencia, en los períodos posprandiales, los TG en sangre se mantienen elevados por mayor tiempo del que ocurre en las personas que no tienen resistencia a la insulina (hiperlipemia post prandial)^(27,29,30,32).

Cuando existe un exceso de TG en plasma, el colesterol viaja en la sangre en mayor proporción en las LPRTG; por lo que la hipertrigliceridemia debe tomarse como un marcador de alteraciones metabólicas asociadas a un aumento de partículas aterogénicas circulantes como las LDLpd^(30,32).

En estos pacientes la medición de C-LDL subestima la carga total de partículas aterogénicas, por lo que en pacientes con un alto nivel de TG la medición del C-No-HDL ofrece una mejor estimación del riesgo cardiovascular ya que incluye el colesterol presente en las partículas de C-LDL y en las LPRTG.

5.3. ¿La DA es causa de enfermedad cardiovascular?

5.3.1. Evidencias epidemiológicas.

Los estudios de intervención con drogas hipolipemiantes, especialmente con estatinas, han mostrado que las reducciones de C-LDL producen reducciones significativas de la morbimortalidad cardiovascular; sin embargo, a pesar de estos

beneficios, persiste un nivel de riesgo residual en estos pacientes⁽³³⁾. Este riesgo residual se debe a múltiples causas: coexistencia de otros factores de riesgo, el riesgo basal individual elevado, factores familiares y genéticos y la presencia de DA.

Este hecho se evidencia muy bien en un estudio de aleatorización mendeliana⁽³⁴⁾, un enfoque que minimiza problemas de causalidad inversa y evita factores de confusión, llevado a cabo en 73 513 individuos, que formaban parte de la cohorte del estudio general de Copenhague, de los cuales 11 984 tuvieron un evento isquémico. A todos los participantes se les realizó un estudio genotípico para variantes que afectan a los niveles de colesterol, C-LDL, remanentes de colesterol no en ayunas, y C-HDL con el fin de buscar una asociación causal entre lipoproteínas y EAC. Los resultados mostraron que un aumento de los remanentes de colesterol en no ayunas de 1 mmol/L (39 mg/dL) se asociaba en forma proporcional con un riesgo incrementado de 2,8 veces de EAC, independientemente de valores bajos de C-HDL. Este hecho implica que el elevado contenido de colesterol que se transporta en las LPRTG está relacionado con la EAC.

Basadas en la disparidades obtenidas en la medición de TG en ayunas y en no ayunas, se ha sugerido que las cifras de LPRTG (LPRTG= colesterol total menos [C-LDL + C-HDL]) sean un mejor marcador de riesgo en lugar de TG⁽³⁵⁾.

5.4. ¿Podrían las LPRTG generar aterosclerosis?

Las LPRTG comprenden una variedad de partículas de lipoproteínas que difieren en tamaño, densidad y contenido lipoproteico, pero que tienen en común una proporción significativa de TG en su composición con un potencial aterogénico debido a^(21,25):

1. Su pequeño tamaño, las VLDL tipo 2 y sus remanentes pueden atravesar el endotelio vascular y pasar a la íntima arterial.
2. Contener aproximadamente cuarenta veces más colesterol que las partículas de C-LDL.
3. Una vez en el espacio subendotelial estas partículas pueden ser fagocitadas por los macrófagos sin necesidad de ser oxidadas para

formar células espumosas.

Además de la ApoB100, las LPRTG tienen en su conformación a la apolipoproteína CIII (ApoCIII) la cual desarrolla acciones biológicas múltiples que se han implicado con la aterogénesis ⁽³⁶⁾. La ApoCIII, modula la actividad de enzimas implicadas en el metabolismo de las lipoproteínas; así, puede elevar la concentración plasmática de las LPRTG al inhibir su degradación por la lipoprotein lipasa (LpL) endotelial, y reducir su captación por el receptor hepático de remanentes de lipoproteínas. Además, la apoCIII puede disminuir acciones “protectoras” de las partículas de C-HDL, aumentar la apoptosis de células endoteliales y podría producir algunos efectos antiinflamatorios directos como ha sido sugerido por algunos estudios experimentales ^(37,38).

Por último, las LPRTG pueden también favorecer la protrombosis estimulando la producción de factor tisular desde las células endoteliales y los monocitos ⁽³⁹⁾, promoviendo la generación de trombina ⁽⁴⁰⁾, y reduciendo la actividad fibrinolítica ⁽⁴¹⁾.

5. 5. ¿Por qué las LDL pequeñas y densas son más aterogénicas?

Los pacientes con resistencia a la insulina y DA tienen un aumento de LPRTG y un mayor tiempo de residencia de estas partículas en el plasma facilitando el intercambio de TG y ésteres de colesterol entre estas partículas y las de C-LDL por la acción de las CETP. Esto genera un cambio en el tipo de partículas de LDL circulante, generando las llamadas LDL pequeñas y densas (LDLpd).

Existen diversas razones por las tales partículas podrían ser más aterogénicas que sus contrapartes de mayor tamaño y densidad ^(42,43):

1. Menor afinidad al receptor de LDL y mayor tiempo de residencia en el plasma.
2. Mayor capacidad de penetración de la barrera endotelial (1,5-1,9 veces).
3. Poseer una afinidad superior para la unión a los proteoglicanos de la matriz subendotelial, aumentando su tiempo de residencia en la íntima.
4. Expresan una mayor susceptibilidad a la

oxidación y a la glicosilación.

Recientemente, el estudio prospectivo de cohortes de Ludwigshafen ⁽⁴⁴⁾ mostró, en 1 643 sujetos referidos para angiografía coronaria, que no recibían drogas liporredutoras y seguidos por 9,9 años, que las partículas de LDL-C de menor tamaño (<16,5 nm) se asociaban a mayor riesgo de mortalidad total (HR: 1,24; IC 95 %: 0,95-1,63) y cardiovascular (HR: 1,54; IC 95 %: 1,06-2,12) que en aquellos con partículas de tamaño intermedio (16,5-16,8 nm). Estos resultados fueron robustos incluso luego de ajustarse para edad, sexo y otros factores cardiovasculares de riesgo.

5.6. ¿Se favorece la aterosclerosis con los bajos niveles de C-HDL? ¿Qué efectos tienen las LPRTG sobre el C-HDL?

Son múltiples acciones antiateroscleróticas dependientes de la acción de las partículas de C-HDL ^(27,45), las cuales han contribuido en la conformación de una hipótesis de protección funcional de la aterotrombosis, lo que puede explicar el efecto beneficioso del incremento en los valores del C-HDL.

Por otro lado, los niveles bajos de C-HDL se han asociado a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares ⁽⁴⁶⁾; en la DA, las cifras elevadas de LPRTG favorecen la formación de las HDL-3 que son más pequeñas y disfuncionales con mayor concentración de TG.

6. Medidas poblacionales e individuales para prevenir y tratar la DA

6.1. ¿Cómo prevenir el desarrollo de la DA a nivel individual y poblacional?

Las medidas dirigidas a mejorar los hábitos de alimentación y estilo de vida contribuyen a la prevención y a minimizar las complicaciones asociadas a las dislipidemias. Brevemente, la clave para prevenir la DA es la alimentación con un contenido apropiado de calorías, adaptado a las necesidades del gasto diario con incremento en el tiempo e intensidad de actividad física (Tabla 1).

Una revisión detallada de las intervenciones no farmacológicas está fuera del enfoque de este documento, sin embargo, se han resumido las

Tabla 1. Cambios terapéuticos del estilo de vida (CTEV) que influyen en la DA

Mantener un peso saludable

- Peso normal = IMC 20 – 25.
- Reducción del 5 % - 10 % del peso, si el paciente tiene sobrepeso.

Ingesta de calorías totales diarias recomendadas (CTDR)

- Ingesta de CTDR \approx 25 - 30 Kcal x kg de peso ideal.
- Distribución = Hidratos de Carbono (HC) < 50 %, Grasas 25 - 35 %. Proteínas 15 % - 20 %.

Reducción del consumo de carbohidratos (CHO)

- < 50 – 60 % de las CTDR.
- ↓ de azúcares de absorción rápida o de alto índice glucémico.

Modificación del patrón de consumo de ácidos grasos y colesterol

- ↓ Ácidos grasos saturados < 7 % de las CTDR.
- ↓ Grasas trans < 1 % de CTDR.
- ↑ Ácidos grasos monoinsaturados > 20 % de CTDR.
- ↑ Ácidos grasos poli-insaturados > 10 % de CTDR.
- ↑ Consumo de aceite de oliva.
- ↓ Colesterol < 200 mg / día.

Consumo de proteínas

- < 15 % de las CTDR.

Moderar el consumo de alcohol

- Hombres = < 3 bebidas al día y/o < 170 g a la semana.
- Mujeres = < 2 bebidas al día y/o < 100 g a la semana.

Controlar el consumo de sal

- Na⁺ : 3 a 5 g al día (7,5-12,5 g de sal/día).

Ejercicio físico

- Caminar (actividad física moderada) > 150 minutos a la semana o 75 minutos de actividad física más vigorosa a la semana. Debe combinarse con ejercicios de resistencia para prevenir la sarcopenia.

Otros elementos

- Agua > 8 vasos al día.
- Fibra soluble > 20 g al día.
- > 5 raciones al día de alguno de los siguientes: frutas, vegetales, cereales integrales.
- Control del estrés psico-social.

recomendaciones en la Tabla 1.

Los médicos y las sociedades científicas de LA deben promover las políticas públicas como las que se exponen a continuación:

1. Reducir la disponibilidad y accesibilidad de PUP: Añadirles impuestos y/o restringir su venta en cantinas escolares y en tiendas que no sean de alimentos (En México por iniciativa de las sociedades científicas se impuso un impuesto a las bebidas azucaradas).
2. Facilitar y aumentar el acceso a los alimentos saludables.
3. Educar a la población y cambiar la percepción sobre los PUP.

4. Promover un etiquetado detallado y destacar en los envases y la publicidad su efecto sobre la obesidad, y evitar o restringir la publicidad sobre estos productos.

5. Incrementar la educación desde la infancia en cuanto a la necesidad del ejercicio y la alimentación saludable.

7. ¿Cómo diagnosticar la dislipidemia aterogénica?

7. 1. ¿Debe realizarse el perfil lipídico en ayunas o no? Esta es una pregunta que sigue siendo polémica; algunas publicaciones recientes ^(34,47) afirman que, comparativamente, el perfil lipídico realizado en no ayunas es más útil e informativo para la predicción

del riesgo cardiovascular que el hecho en ayunas. La Sociedad Europea de Aterosclerosis y la Federación Europea de Química Clínica y Medicina de Laboratorio ⁽⁴⁷⁾, emitieron recientemente una declaración conjunta de consenso en la cual afirman que el ayuno no es requerido de forma rutinaria para la determinación del perfil lipídico. Por lo expuesto anteriormente, en este documento no se recomienda la medición en ayunas.

6.2. ¿Cuál debe ser la meta terapéutica en DA: TG, HDL, Apo B, Colesterol No HDL, o remanentes?

Para nuestro grupo de trabajo es imperativo definir y alcanzar las metas basadas en el riesgo individual (Tabla 2) ya que permiten precisar la intensidad de tratamiento farmacológico y estimular al paciente a conocer su riesgo y controlar la adherencia a la terapia. Varias guías nacionales en LA comparten esta posición y mantienen la necesidad de emplear metas de C-LDL ^(48,49). Aunque en el pacientes con DA, la sola evaluación y tratamiento del C-LDL subestima el RCV. Por esta razón, recomendamos que en estos pacientes una vez lograda la meta del C-LDL según su riesgo, considerarse al C-No-HDL como una meta terapéutica secundaria cuyos valores están resumidos en la Tabla 2.

Tabla 2. Metas de C-LDL y C-No-HDL (mg/dL) según las categoría de riesgo ^(48,52)

Categoría de riesgo	C-LDL	C-No-HDL
Bajo	≤ 130	≤ 160
Intermedio	≤ 100	≤ 130
Alto y muy alto	≤ 70	≤ 100

Considerando que hay una estrecha relación entre la concentración plasmática de apoB100 y el C-No-HDL, lo más razonable y efectivo por costo es evaluar y tratar esta última variable. Este abordaje ofrece una mayor información sobre el potencial aterogénico del plasma en estos pacientes ^(50,51).

7. ¿Qué fármacos han demostrado efectividad en el tratamiento de la DA y cuál es su efecto en la morbimortalidad CV?

Aunque la definición clínica de la severidad de la hipertrigliceridemia (HTG) difiere entre las distintas guías, la mayoría de ellas la establecen con un valor TG > 500 mg/dL ^(48,52-54); en este caso la disminución de los TG tiene como objetivo inmediato el reducir el riesgo de pancreatitis que es mayor al riesgo de enfermedad arterial coronaria (EAC). Esta posición es compartida unánimemente en este documento, por lo que las siguientes recomendaciones terapéuticas van dirigidas exclusivamente a pacientes con valores de TG > 200 mg/dL y < a 500 mg/dL, es decir, en pacientes en los cuales el objetivo sea la reducción del riesgo de ECVA.

Las clases terapéuticas que tienen efecto sobre la reducción de los TG son: Fibratos, ácidos grasos omega-3 (eicosapentaenoico [EPA] y docosahexaenoico [DHA]) y la niacina (Tabla 3). Todas estas clases tienen efectos metabólicos sobre las LPRTG, reducen efectivamente los TG y el C-No-HDL y elevan el C-HDL, aunque con diferencias en potencia entre cada una de ellas. Los resultados en ensayos clínicos con estos de fármacos han sido variables, pero cuando se analiza su uso en pacientes con DA hay coincidencia en su beneficio en la disminución del riesgo CV.

Las estatinas continúan siendo el pilar del tratamiento de la dislipidemia y su riesgo asociado, pero por ser su objetivo la reducción del C-LDL no serán discutidas en este documento.

7.1. Fibratos: Disminuyen la concentración de TG en 36 %, de C-No-HDL entre 6 % y 16 % y de LDL-C en 8 % y producen un aumento de 10 % del C-HDL. En pacientes con hipertrigliceridemia (HTG) muy severa se puede observar un leve aumento del C-LDL inducido por los fibratos.

Hasta la fecha, los ensayos clínicos aleatorizados (ECR) para estudiar los efectos de los fibratos en la morbimortalidad CV han tenido resultados dispares ⁽⁵⁵⁻⁵⁸⁾: algunos estudios sugieren un beneficio modesto, particularmente cuando existen otros factores de riesgo además de HTG, como es el caso de pacientes con C-HDL bajo o síndrome

Tabla 3. Fármacos disponibles y efectos sobre las diferentes partículas lipídicas (48,52-54)

Agente	Mecanismo de acción	Efectos sobre las partículas lipídicas			
		TG	C-No-HDL	C-HDL	C-LDL
Fibratos	Agonista débil de los PPAR- α . Disminuye la producción de apoCIII Aumenta expresión de LPL Aumenta la APOB100 en LPRTG Disminuye actividad de CETP	-36	-6 a -16	+10	-8
Ácidos grasos Omega-3 (EPA, DHA)	Disminuye la síntesis de TG Inhibe la DGAT-2 Disminuye la lipogénesis hepática Aumenta la beta oxidación y disminuye la esteatosis hepática Disminuye la Lp-PLA2 Disminuye apoCIII	-25 a -34	-8	-1-3	+5 a -11
Niacina	Disminuye la síntesis de TG Inhibe la DGAT-2 Acelera la degradación hepática de apoB Disminuye la secreción hepática de VLDL y LDL Disminuye catabolismo y eliminación de apoA	-20	-7 a -39	+16	-12

Abreviaturas: PPAR α receptor activado del proliferador de peroxisoma. CETP: Proteína transportadora de ésteres de colesterol. DGAT-2: Diacylglycerol acil transferasa. DHA: ácido docosahexanoico. EPA ácido eicosapentanoico. LpPLA2: Lipoprotein lipasa PL2. Resto en el texto.

metabólico. Por otra parte, hay resultados negativos en otros ECR.

Los meta análisis de ECR han sugerido beneficios con el uso de fibratos en HTG. El meta análisis de Jun, hecho con 18 ECR que utilizaron fibratos para demostrar su efecto en el riesgo CV, que incluyó a 45 058 individuos, encontró una reducción significativa de ECVA (RR 10 %; P=0,048), pero sin efecto en la mortalidad total ⁽⁵⁹⁾. Otro meta análisis, con 5 068 pacientes con valores de TG >200 mg/dL y C-HDL <40 mg/dL mostró una reducción de eventos CV de 29 %; posiblemente este perfil de pacientes sea hasta la fecha el que ha obtenido mayor beneficio de reducción de la morbimortalidad CV en los ECR hechos con fibratos ⁽⁶⁰⁾.

Los fibratos son drogas que deben utilizarse con precaución en combinación con estatinas por el riesgo de miopatía severa, rabiomiolisis y daño hepático; por esta razón, aunque no hay una contraindicación absoluta para su uso combinado, excepto para genfibrozilo, los pacientes en los que se utilice la combinación de fibratos con estatinas

deben ser monitoreados para detectar síntomas musculares y cambios en las enzimas musculares y hepáticas.

7.2. Ácidos grasos omega-3. Las presentaciones de AG omega-3 que son consideradas productos farmacológicos por la Administración de Alimentos y Drogas de Estados Unidos de América (FDA), y que han sido probadas en ensayos clínicos, son formulaciones purificadas de EPA y/o DHA, bien sea en forma de mezcla de ésteres etílicos altamente purificados (<90 %) de EPA y DHA o en forma de presentaciones únicas de ácidos carboxílicos de EPA o DHA.

Las presentaciones de libre formulación vendidas como suplementos tienen concentraciones variables de EPA y DHA, no están purificadas, pueden contener otros ácidos grasos o concentraciones variables de toxinas y no deben ser utilizadas para tratar la HTG.

Los AG omega-3 en dosis entre 2 y 4 gramos al día, han demostrado disminuir los valores de TG

entre 25 % y 34 %, los niveles de C-VLDL entre 20 %-42 % y aumentar los valores de C-HDL entre 1 %-3 %, y los valores de C-LDL registran un leve aumento entre 5 % y 11 %⁽⁶¹⁾. En general, a mayores valores basales de TG, mayor es el beneficio.

Al igual que los fibratos, los ECR con AG omega-3 han arrojado resultados controversiales^(62,63). Un meta análisis con estos estudios⁽⁶⁴⁾ incluyó a 63 030 pacientes, mostró una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular (RR: 0,86; IC 95 %: 0,75 -0,99; P=0,03), pero sin beneficios en la mortalidad total o un punto cardiovascular compuesto de IM, ictus y muerte cardiovascular (P = 0,24 y P = 0,28, respectivamente). Es importante mencionar que en un análisis de subgrupos de este último meta-análisis, hecho en los pacientes con niveles basales de TG >150 mg/dL comparados con los que tenían <150 mg/dL si se demostró beneficio en el punto cardiovascular compuesto. (RR: 0,82; IC 95 %: 0,74-0,91; P = 0,006).

La heterogeneidad en los resultados observados en los ECR puede ser debida, en parte, a la inclusión de sujetos con valores basales normales de TG (< 150 mg/dL), por lo que actualmente los estudios que se realizan con AG omega-3 tienen como requisito obligado la inclusión de pacientes con alto riesgo CV y valores de TG entre 200 mg/dL y 500 mg/dL.

Los efectos adversos más comunes asociados con AG omega-3 son gastrointestinales (náusea y diarrea), aunque en las presentaciones más purificadas estos efectos son muy escasos. La tasa de interrupción del tratamiento observada en ECR es similar entre AG omega-3 y placebo y, además, no se afecta la función hepática^(65,66). Es importante destacar que no hay ningún tipo de interacción con estatinas u otras drogas hipolipemiantes por lo que los AG omega-3 se pueden utilizar con seguridad en combinación con las estatinas, con fibratos o en terapia triple.

7.3. Niacina. Reduce los valores de TG en 20 %, de C-LDL en 12 %, de C-No-HDL entre 7 % y 39 % y aumenta la cifra de HDL-C en 16 %. Hasta la fecha los grandes ECR con niacina añadida a estatinas no han demostrado reducciones del riesgo CV^(67,68). Un análisis post-hoc demostró que en los

pacientes con TG>200 mg/dL y C-HDL < 32 mg/dL, la niacina parece reducir eventos de ECVA en un 37 % (P<0,05)⁽⁶⁹⁾.

Los efectos adversos frecuentes limitan el uso de la niacina: el más común es la vasodilatación cutánea o “flushing” que según algunos reportes puede verse hasta en un 70 % de los pacientes⁽⁶⁹⁾, pero este porcentaje es menor con la formulación de liberación extendida. Otros efectos adversos a tener en cuenta son la elevación de la glicemia, efectos gastrointestinales y la miopatía.

Con el fin de minimizar los efectos adversos y aumentar los beneficios clínicos de la niacina se llevó a cabo el estudio HPS-THRIVE en pacientes con aterosclerosis que estuviesen recibiendo estatinas⁽⁶⁸⁾. Este estudio probó, contra placebo, el uso de una combinación de niacina de liberación extendida y laropiplant, un inhibidor selectivo del receptor de prostaglandina D que es el responsable de los efectos adversos cutáneos de la niacina. HPS-THRIVE no logró demostrar reducción de eventos cardiovasculares en estos pacientes y, al contrario de lo que se esperaba, con la combinación de niacina y laropiplant hubo un exceso significativo de efectos adversos cutáneos, músculo esqueléticos, gastrointestinales y metabólicos. Estos resultados en conjunto con los del estudio AIM-HIGH⁽⁶⁹⁾ cuestionan la utilización de niacina como terapia de combinación en los pacientes hiperlipidémicos.

8. Tratamiento farmacológico de la DA

8.1. ¿Por qué tratar la DA?

De acuerdo a lo expuesto en detalle en las evidencias epidemiológicas y fisiopatológicas, está demostrado que^(70,71):

1. En LA, la DA es un factor clave de riesgo CV, con una prevalencia e impacto poblacional mayor a la registrada en otras regiones.
2. La DA es causa de ECVA, y de riesgo residual.
3. Existe evidencia clínica que sugiere que el tratamiento de la DA podría alterar el curso de la aterosclerosis, del riesgo cardiovascular lipídico (tanto en prevención primaria como secundaria) y del riesgo cardiovascular residual.

En ese sentido, este grupo concluye unánimemente que:

- En LA existe la necesidad de llevar a cabo un estudio multicéntrico internacional con el uso de AG omega 3 y/o fibratos en pacientes con DA para demostrar su efecto en la reducción de eventos CV.
- Cambiar los actuales paradigmas de tratamiento de la DA en LA a fin de que en los pacientes, luego del tratamiento óptimo con estatinas, sea tratado el colesterol No HDL, como subrogado de las LPRTG, para reducir el riesgo cardiovascular residual tanto a nivel individual como global ⁽⁷⁶⁾.

8.2. ¿Con qué tratar la DA?

El tratamiento de la DA debería, al menos conceptualmente, modificar las alteraciones metabólicas subyacentes: reducir TG y la proporción de partículas LDLpd, elevar el C-HDL, y acelerar el aclaramiento de todas las LPRTG.

Hasta la fecha ninguno de los grandes ensayos clínicos plantea su hipótesis terapéutica específica en los pacientes con DA, así que la información referida al beneficio de estos pacientes es extrapolada del análisis *post hoc* de subgrupos y de meta análisis. Es importante puntualizar que ningún fármaco es capaz por sí solo de producir todos los cambios lipídicos mencionados por lo que se debe recurrir a combinaciones de drogas; así que, al menos en prevención secundaria y en pacientes con alto riesgo CV y con DA que a pesar del tratamiento óptimo con estatinas persistan con hipertrigliceridemia, se debe iniciar tratamiento adicional con AG omega-3 y/o fibratos.

Maki y col. en un reciente meta análisis ⁽⁷³⁾ con un grupo de ECR realizados con fibratos, niacina,

AG omega-3, solos o combinados con estatinas, demostró que aun cuando no hay reducción global del riesgo cardiovascular en todos los individuos, en el subgrupo con TG elevados y HDL bajo (elementos constitutivos de la DA) si hubo una reducción estadística importante en el riesgo cardiovascular.

8.3. ¿Qué valor, y de cuál partícula, debe ser escogido para tratar?

La alteración metabólica que mejor define la DA es la hipertrigliceridemia. Por esta razón el valor basal de TG debe marcar el punto de partida para establecer objetivos y escoger la terapia farmacológica apropiada ^(48,52-54,73), luego de la corrección del C-LDL. También, el C-No-HDL, por su mayor capacidad para predecir el riesgo CV debe ser considerado como objetivo terapéutico ⁽⁷⁴⁾.

Como se muestra en la Tabla 4, los niveles de TG se emplean para definir el objetivo terapéutico primario; así, niveles superiores a 500 mg/dL obligan a tener como meta inicial la reducción del riesgo de pancreatitis y secundariamente el riesgo cardiovascular ⁽⁷⁵⁾. Lo contrario ocurre cuando los valores de TG están entre 200 y 499 mg/dL en donde la reducción del C-LDL es el objetivo primario, siendo el secundario la reducción del C-No-HDL.

El C-HDL bajo se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular, pero las intervenciones farmacológicas dirigidas a aumentarlo no han demostrado consistentemente una reducción del riesgo de eventos clínicos o de la mortalidad ⁽⁷⁶⁾. Los cambios terapéuticos del estilo de vida y especialmente el ejercicio, más que los fármacos, son la intervención más eficaz para aumentar el C-HDL.

8.4. ¿Cuáles es el algoritmo de tratamiento del paciente con DA?. (Figura 3)

Tabla 4. Objetivos terapéuticos basados en nivel basal de triglicéridos ^(48,52-54,73)

TG (mg/dL)	Clasificación	Objetivo terapéutico	Meta Terapéutica
< 200	Leve	Reducir RCVG	↓ C-LDL
200 – 499	Moderada	Reducir RCVG	↓C-LDL y ↓C- No-HDL
> 500	Severa	Reducir riesgo de pancreatitis	↓ TG

*RCVG: Riesgo cardiovascular global

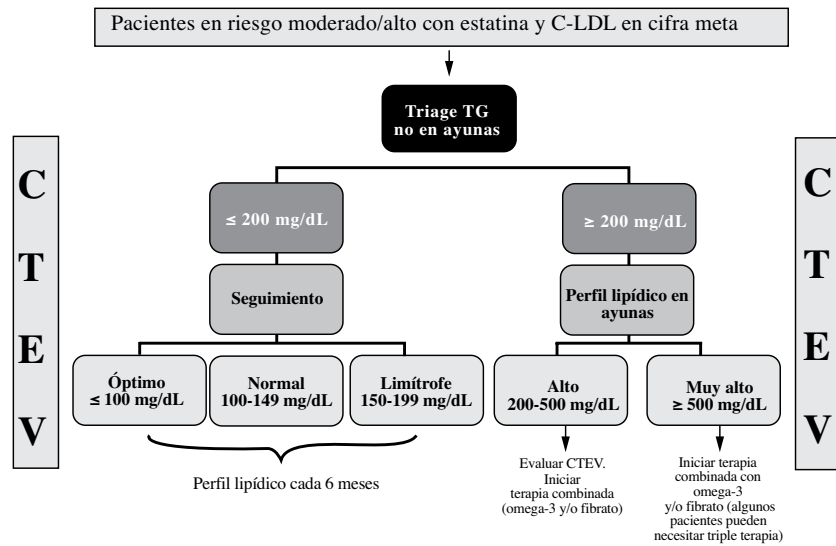


Figura 3. Algoritmo propuesto de tratamiento para pacientes con dislipidemia aterogénica.

Se propone el siguiente esquema para el abordaje general de tratamiento:

1. Sugerir de manera clara y precisa los cambios terapéuticos de estilo de vida (CTEV) como paso básico, inicial e insustituible (Tabla 1).
2. Evaluar el riesgo cardiovascular global (RCVG) del paciente.
3. Identificar el objetivo terapéutico (LDL-C y C-No-HDL) y la meta acorde a su nivel de riesgo (Tabla 2). En cada consulta sucesiva debe interrogarse sobre el cumplimiento de estas medidas; sería ideal trabajar con un nutricionista, un psicólogo y un técnico en terapia física. Utilice, de ser posible, aplicaciones electrónicas para ayudar en su cumplimiento.
4. Calcular el porcentaje de reducción de C-LDL y C-No-HDL requerido para alcanzar la meta.
5. Las estatinas son la primera opción terapéutica en la mayoría de los pacientes con DA. Escoger la dosis de estatina que, en promedio, pueda lograr la reducción deseada. En consultas sucesivas, de no lograrse la meta de C-LDL, intensificar el tratamiento, utilice ezetimiba o escoja alguna de las estatinas más potentes, si es necesario.

6. Una vez lograda la meta de C-LDL, verificar si se alcanzó la meta de C-No-LDL y en caso de que no haberlo logrado utilice terapia de combinación con AG omega-3 o fibratos.

El algoritmo diseñado para pacientes con riesgo moderado o alto, y/o con DM2 refuerza la necesidad de intentar siempre alcanzar la meta de C-LDL como primer objetivo. La meta de C-No-HDL debe ser evaluada luego de, al menos, tres meses de óptimo cumplimiento de la terapia y de los CTEV y en caso de no haberse alcanzado la meta, ha de recomendarse la terapia de combinación (Figura 3).

8. 4. i. Principios generales: Tradicionalmente el tratamiento de los lípidos para la reducción de la ECVA se basa en la intervención terapéutica en pacientes con riesgo alto (pacientes con síndrome coronario agudo reciente, EAC, enfermedad vasculocerebral, enfermedad arterial periférica, diabéticos, hipertensos, con hiperlipidemia severa y pacientes con múltiples factores de riesgo no controlados a pesar de recibir tratamiento efectivo). Sin embargo, el mayor número de muertes debido ECVA ocurre en los individuos de riesgo bajo o intermedio, simplemente porque ellos representan un grupo más numeroso ⁽⁷⁷⁾. Por lo tanto el paso

inicial indispensable y obligatorio para el abordaje terapéutico de cada paciente debe ser el cálculo del RCVG para estimar la probabilidad de un evento cardiovascular en los próximos 5 a 10 años; esto tiene varias finalidades: primero, permite clasificar el nivel de riesgo del paciente; segundo, al compartir con el paciente su riesgo lo involucramos en su tratamiento y esto ayuda al cumplimiento del mismo; y, tercero, nos permite definir metas terapéuticas individualizadas ⁽⁷⁸⁾.

Para definir el RCVG de cada paciente existen diversas fórmulas o tablas de riesgo; sin embargo, no es posible recomendar con certeza absoluta una de estas tablas o fórmulas para LA ya que no han sido validadas en la región.

La escala de Framingham ⁽⁷⁾ es posiblemente la más utilizada; predice el riesgo de EAC pero existen dudas razonables sobre su aplicabilidad en la población latina ya que puede subestimar o sobreestimar el riesgo ⁽⁷⁹⁾. Otra escala muy utilizada es la de la Sociedad Europea de Cardiología (SCORE: *Systematic Coronary Risk Evaluation*) ⁽⁸⁾ que es el resultado del análisis de 12 encuestas nacionales de países europeos; pero, no está globalmente validada en LA.

Por el contrario, la escala derivada del estudio INTERHEART ⁽⁸⁰⁾ tiene validación de la población de LA, pero con el agravante que para su aplicación se necesita medir apoB100 y apoA1, lo cual incrementa su costo y dificulta su aplicabilidad en LA.

Por último, el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón propusieron la ecuación: ACC/AHA – ASCV *Risk Estimator Pooled Cohort Equations* ⁽⁸¹⁾ que permite la posibilidad de evaluar el “Riesgo de por vida” (o a largo plazo: 20 - 30 años) lo cual puede ser útil al evaluar pacientes jóvenes (20 - 40 años) con antecedentes familiares de ECVA o factores de riesgo. El problema es que en los registros utilizados para su diseño la representación de población latina fue escasa, pero puede ser utilizada conociendo esa limitante.

Hubo discrepancias en nuestro grupo sobre cuál escala de riesgo recomendar; pero, el consenso

fue unánime en considerar como imprescindible la estimación del RCVG de cada paciente, y que la herramienta utilizada sea siempre la misma. Además, planteamos la necesidad perentoria de diseñar y validar una herramienta regional para el cálculo de riesgo CV en LA.

Además del cálculo de riesgo, debe realizarse exhaustivamente la búsqueda sistemática de aterosclerosis subclínica que permita diagnosticar la existencia de enfermedad en la etapa preclínica (hipertrofia ventricular izquierda, microalbuminuria, índice tobillo-brazo, calcio coronario, presencia de placas en carótidas o arterias femorales) y de daño a órganos blanco. Finalmente, es importante resaltar que en LA el estrés psicosocial es un factor muy importante que debe ser tomado en cuenta para cualquier estimación de riesgo.

8.4. ii Identificar el objetivo terapéutico y la meta acorde al nivel de riesgo.

Nuestro grupo mantiene unánimemente la necesidad de establecer y conseguir metas ya que son útiles para orientar la terapia, optimizar e individualizar la reducción de riesgo y monitorizar el cumplimiento de la terapia; en ese sentido sugerimos alcanzar metas según el RCVG (Tabla 2).

Como norma, las metas de C-No-HDL son 30 mg/dL mayores que las de C-LDL; de manera que para la mayoría de los pacientes con DA las metas de C-LDL y C-No-HDL serían < 100 y < 130 mg/dL, respectivamente, excepto para los pacientes con enfermedad CV establecida (prevención secundaria) y los diabéticos con riesgo cardiovascular > 7,5 % en 10 años en los cuales las metas serían < 70 y < 100 mg/dL, respectivamente (ver Tabla 2).

8.4. iii. ¿Qué tipo de estatina escoger?

Para escoger la estatina y la dosis necesaria para lograr la meta de C-LDL adaptamos las recomendaciones de las Guías para el Tratamiento del Colesterol para Reducir el Riesgo Cardiovascular Aterosclerótico en Adultos ⁽⁵³⁾ (Tabla 5).

8.4. iv. Terapia para lograr meta de C-No-HDL.

Además de su consabido efecto sobre el C-LDL, las estatinas reducen los niveles plasmáticos de los TG en un 15 %-50 % y pueden aumentar el

Tabla 5. Intensidad de tratamiento con estatinas (53)

	Alta	Moderada	Baja
Reducción de LDL-C (%) necesaria para llegar a la meta	> 50 %	30 – 49 %	< 30 %
Indicaciones	ECVA clínica LDL-C > 190 mg/dL Diabetes, LDL-C: 70-189 mg/dL Riesgo de ECVA > 7,5 %/10 años Diabetes, LDL-C > 100 mg/dL No Diabetes, LDL-C 70 – 189 mg/dL Riesgo de ECVA > 7,5 %/10 año	LDL-C > 190 mg/dL (Intolerante a estatina de alta intensidad) moderada y alta	Intolerancia a tratamiento con estatinas de intensidad
Ejemplos	Atorvastatina 40 - 80 mg Rosuvastatina 20 – 40 mg	Atorvastatina 10 - 20 mg Rosuvastatina 5 - 10 mg Simvastatina 20 - 40 mg Pravastatina 40 - 80 mg Fluvastatina 80 mg Pitavastatina 2 - 4 mg	Simvastatina 10 mg Pravastatina 10 - 20 mg Lovastatina 20 mg Lovastatina 40 mg Fluvastatina 20 - 40 mg Pitavastatina 1 mg

C-HDL hasta un 15 %. Estos últimos efectos son proporcionales al nivel basal de los TG. Así, las estatinas son la primera opción terapéutica para el tratamiento de pacientes con dislipidemia y, luego de lograda la meta de C-LDL, si los niveles de C-No-HDL permanecen elevados se debe escoger una terapia de combinación para reducirlos (Tabla 6).

Los pacientes con DA que más se benefician

de la terapia combinada son aquellos con TG > 200 y C-HDL < 40 mg/dL. Los grandes estudios de intervención con estatinas (análisis post hoc de > 4 000 pacientes) apoyan el concepto de un beneficio cardiovascular añadido cuando se combinan estatinas con AG omega-3 o con fibratos en estos pacientes ⁽⁶⁰⁾. Los fibratos de última generación como el fenofibrato y el ciprofibrato han demostrado ser más seguros en esta terapia de combinación.

Tabla 6. Recomendaciones terapéuticas según el nivel basal de TG

TG basales (mg/dL)	Clasificación Según TG	Objetivo Primario	Tratamiento farmacológico	
			1ª línea u opción	2ª línea u opción
150 – 199	Ligera	C-LDL	Estatinas	Ezetimiba
200 – 499	Moderada	LDL-C C- No-HDL	Estatinas	AG omega-3 Fibratos Niacina
> 500	Severa	TG para reducir riesgo de pancreatitis	Fibratos AG omega-3 Niacina	Estatinas

9. Conclusiones.

En LA las anomalías lipídicas relacionadas con la DA tienen una alta prevalencia, probablemente mayor a la observada en otras regiones del mundo.

Hemos llegado a esta conclusión luego del análisis sistemático de encuestas nacionales de salud y estudios regionales de cohorte con muestras poblacionales suficientemente grandes como para

ser consideradas representativas. Es necesario clarificar que este análisis, aunque está basado en un gran número de reportes y con una población significativa, solo nos permite elaborar una hipótesis que debería motivar un estudio prospectivo de diseño global que sea representativo de nuestra entera población (urbana, rural, indígena, afrodescendiente, mestiza, de habitantes de las planicies, de la costa y de las altas montañas) hecho con una única metodología, para estudiar la real prevalencia de la DA y otros factores de riesgo en LA.

Un estudio de este tipo podría ayudarnos a comprender mejor las causas de esta supuesta alta prevalencia de DA en LA y a determinar su impacto económico y humano; adicionalmente, este estudio sería fundamental en el diseño e implementación de políticas públicas y acciones médicas que podrían reducir la prevalencia y consecuencias de la DA en LA.

Nuestra hipótesis es que la causa de esta alta prevalencia de DA en LA parecen ser múltiples; postulamos que ellas son el resultado de la interacción, en grados diversos, de la carga genética y sus modificaciones epigenéticas combinadas con un estilo de vida sedentario y una nutrición inadecuada, principalmente derivada de un alto consumo de PUP, grasas trans y colesterol, y de bebidas endulzadas. Todos estos factores están relacionados a las variables psico-culturales y socio-económicas típicas de nuestra región.

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad e incapacidad en nuestro subcontinente, y la DA es causa de ECVA. Las alteraciones lipídicas que definen a la DA incrementan el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, y son factores importantes en el riesgo residual de estos pacientes; por lo tanto, la DA debería ser diagnosticada y tratada de una manera efectiva y sistemática.

La meta terapéutica primaria en el tratamiento de la DA es el nivel de C-LDL, definido de acuerdo con el riesgo individual de cada paciente y debe considerarse al C-No-HDL como una meta terapéutica secundaria una vez logrado el control del C-LDL.

Finalmente, queremos decir que LA es una región con grandes desigualdades económicas y sociales que imponen a su población varias dificultades para el acceso a un diagnóstico y tratamiento adecuados; esta es una de las razones por las cuales en los países latinoamericanos la prevención de las enfermedades cardiovasculares, basada en una mejor comprensión de nuestros factores de riesgo y nuestras características sociales y culturales, debería ser la prioridad número uno, con la ventaja adicional de ser altamente costo-efectiva. En nuestra región la prevención cardiovascular no debería ser una opción sino una obligación.

Como un corolario, es necesario realizar adecuadas investigaciones epidemiológicas que determinen la real prevalencia de DA en nuestra región, sus causas reales y repercusiones médicas, sociales y económicas, para diseñar y aplicar políticas públicas y para tomar acciones médicas que reduzcan su incidencia e impacto.

La meta terapéutica primaria en el tratamiento de la DA es el nivel de C-LDL, definido de acuerdo con el riesgo individual de cada paciente. Después de alcanzar esta meta con la efectiva aplicación de cambios del estilo de vida, el uso óptimo de estatinas y, eventualmente, con la adición de ezetimiba, es necesario alcanzar la meta de C-No-HDL basado en la adición de AG omega-3 y/o fibratos, sobre todo en pacientes de riesgo intermedio o alto.

Finalmente, LA es una región con grandes desigualdades económicas y sociales que imponen a su población varias dificultades para el acceso a un diagnóstico y tratamiento adecuados; esta es una de las razones por las cuales en los países latinoamericanos la prevención de las enfermedades cardiovasculares, basada en una mejor comprensión de nuestros factores de riesgo y nuestras características sociales y culturales, debería ser la prioridad número uno, con la ventaja adicional de ser altamente costo-efectiva. En nuestra región la prevención cardiovascular no debería ser una opción sino una obligación.

Como un corolario, es necesario realizar adecuadas investigaciones epidemiológicas que determinen la real prevalencia de DA en nuestra

región, sus causas reales y repercusiones médicas, sociales y económicas, para diseñar y aplicar políticas públicas y para tomar acciones médicas que reduzcan su incidencia e impacto.

Lista Completa de Autores Miembros de ALALIP

Argentina

Alberto Lorenzatti

Alfredo Lozada

Daniel Piskorz

Centro América

Fernando Wyss

Chile

Leonardo Cobos

Raúl Villar

Fernando Lanas

Rodrigo Alonso

Paula Varleta

Monica Acevedo

Colombia

Alonzo Merchan Villamizar

Juan Manuel Arteaga D

Patricio López- jaramillo

Ecuador

Ernesto Peñaherrera

Vladimir Ullairi

Joffre Lara

Mexico

Enrique Gómez Alvarez

Enrique Morales

Paraguay

María Paniagua

Perú

Alfonzo Bryce

Felix Medina

Josefina Medina Lozada

Julio Chirinos

Venezuela

Carlos I Ponte N

Carlos Carrera

Jesus E. Isea P.

José R. Gómez Mancebo

Dra. Livia T. Machado

Dr. Juan Colan P

Dr. J. Ildelfonso Arocha R.

REFERENCIAS

1. Pedro-Botet J, Mantilla-Morató T, Diaz-Rodriguez A, Brea-Hernando A, González-Santos P, Hernández-Mijares A, et al. El papel de la dislipemia aterogénica en las guías de práctica clínica. *Clin Investig Arterioscler.* 2016;28(2):65-70.
2. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights from Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res.* 2016;118(4):547-563.
3. Ultra-processed food and drink products in Latin America: Trends, impact on obesity, policy implications. Washington, DC: PAHO, 2015. ISBN 978-92-75-11864-1- 9789275118641_en. Access http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11153_%3Aultra-processed-food-and-drink-products&catid=7587_%3Ageneral&Itemid=40601&lang=en
4. De Villiers M, De Villiers P, Athol K. The Delphi technique in health sciences education research. *Med Teach* 2005;27(7):639-643.
5. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype: A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation.* 1990;82(2):495-506.
6. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA,

- Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-753.
7. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
 8. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 652 countries (The INTERHEART study): Case control study. *Lancet*. 2004;364:937-952.
 9. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, et al. Global regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): A case control study. *Lancet*. 2016;388:761-775.
 10. Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Torres JM, Gómez Pérez FJ, Rull JA, et al. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nation-wide survey. *J Lipid Res*. 2001;42(8):1298-1307.
 11. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006. Available at <http://epi.minsal.cl/estudios-y-encuestas-poblacionales/encuestas-poblacionales/encuesta-nacional-de-salud/resultados-ens/>. Accessed February 15, 2016.
 12. Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud ENS Chile, 2009-2010. Available at http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/06/InformeENS_2009-2010_CAP1.pdf Accessed February 15, 2017.
 13. Pichardo R, González AR, Ramírez W, Escaño F, Rodríguez C, Jiménez RO. Estudio de los factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico en la República Dominicana. EFRICARD II. Archivos Dominicanos de Cardiología. Edición especial-abril 2012. Available at http://www.arssensa.gov.do/index/documentos/estudio_efricard%20ii.pdf Accessed march 30, 2017.
 14. Miranda JJ, Herrera VM, Chirinos JA, Gómez LF, Perel P, Pichardo R, González, et al. Major cardiovascular risk factors in Latin America: A comparison with the United States. The Latin American Consortium of Studies in Obesity (LASO). *PLoS One*. 2013;8(1):e54056.
 15. Garcia-Araujo M, Semprún-Fereira M, Sulbarán TA, Silva E, Calmón G, Campos G. Factores nutricionales y metabólicos como riesgo de enfermedades cardiovasculares en una población adulta de la ciudad de Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela. *Investig. Clin*. 2001;42:23-42. Available at http://scholar.google.co.ve/scholar_url?url=http://200.74.222.178/index.php/investigacion/articulo/download/10233/10222&hl=es&sa=X&scisig=AAGBfm0WnvAgTovh6dYgG5AHCWN8JPi6Cg&nossl=1&oi=scholar&ved=0ahUKEwiT4bq_w6PSAhWI3SYKHdw9CeYQgAMIFygAMAA
 16. Nieto-Martínez R, Hamdy O, Marante D, Marulanda MI, Marchetti A, Hegazi RA, et al. Transcultural Nutrition Diabetes Algorithm (tDNA): Venezuelan Application. *Nutrients*. 2014;6:1333-1363.
 17. Beltrán-Sánchez H, Harhay MO, Harhay MM, McElligott S. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999-2010. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(8):697-703.
 18. Gavrila D, Salmerón D, Egea-Caparrós JM, Huerta JM, Pérez-Martínez A, Navarro C, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Murcia Region, a southern European Mediterranean area with low cardiovascular risk and high obesity. *BMC Public Health*. 2011;11:562.
 19. López-Jaramillo P, Pradilla LP, Castillo VR, Lahera V. Patología socio-económica como causa de las diferencias regionales en las prevalencias de síndrome metabólico e hipertensión inducida por el embarazo. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(2):168-178.
 20. López-Jaramillo P, Sánchez RA, Díaz M, Cobos L, Bryce A, et al on behalf on the LA Expert Group. Latin American consensus on hypertension in patients with diabetes type 2 and metabolic syndrome. *J Hypertens*. 2013;31:223-238.
 21. Monteiro CA, Moubarac J-C, Cannon G, Ng S, Popkin BM. Ultra-processed products are becoming dominant in the global food system. *Obesity Review*. 2014;Suppl 2:21-28.
 22. Moodie R, Stuckler D, Monteiro C, Sheron N, Neal B, Thamarangsi T, et al. Profits and pandemics: Prevention of harmful effects of tobacco, alcohol, and ultra-processed food and drink industries. *Lancet*. 2013;381(9867):670-679.
 23. Aguilar-Salinas C, Cañizales-Quinteros S, Rojas-Martínez R, Mehta R, Villarreal-Molina MT, et al. Hypoalphalipoproteinemia in Populations of Native American Ancestry: An Opportunity to Assess the Interaction of Genes and the Environment. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20(2):92-97.
 24. Abi Khalil C. The emerging role of epigenetics in cardiovascular disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014;5(4):178-187.
 25. López-Jaramillo P, Lahera V, López-López José. Epidemic of cardiometabolic diseases: A Latin American point of view. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2011;5(2):119-131.
 26. Toth PP. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:171-183.

27. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: Evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32:1345-1361.
28. Arocha JJ, Ponte-Negretti CI, Ablan F. Triglicéridos en ayunas y postprandiales: Su contribución al estudio del riesgo cardiometabólico. *Clin Invest Arterioscl*. 2009;21(6):290-297.
29. Rashid S, Watanabe T, Sakaue T, Lewis GF. Mechanisms of HDL lowering in insulin resistant, hypertriglyceridemic states: The combined effect of HDL triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity. *Clinical Biochemistry*. 2003;36:421-429.
30. Ponte-Negretti Carlos I. Redescubriendo los triglicéridos como factor de riesgo cardiovascular; *Avances Cardiol* 2009; 29(4):367-376. Available at http://avancescardiologicos.org/site/images/documents/Avance_Cardiologico/art_vol_29_2009/Vol_29_4_2009/10.PonteC367376.pdf
31. Chan DC, Barrett PHR, Ooi EMM, Ji J, Chan DT, Watts GF. Very-low density lipoprotein metabolism and plasma adiponectin as predictors of high-density lipoprotein apolipoprotein A-I kinetics in obese and non-obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:989-997.
32. Ponte-Negretti CI. Triglicérido: El padre de la dislipidemia mixta. En: *Aterosclerosis al día VII*. Asociación Venezolana de Aterosclerosis- AVA. Soltero I, Edt. Ediciones Dulia. 2021 C.A. Caracas, 2009. ISBN 978-980-12-3521-7
33. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-590.
34. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):427-436.
35. McPherson R. Remnant Cholesterol "Non-(HDL-C + LDL-C)" as a Coronary Artery Disease Risk Factor. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):437-439.
36. Sacks FM, Zheng C, Cohn JS. Complexities of plasma apolipoprotein C-III metabolism. *J Lipid Res*. 2011;52:1067-1070.
37. Riwanto M, Rohrer L, Roschitzki B, Beser C, Mocharla P, et al. Altered activation of endothelial anti and proapoptotic pathways by high density lipoprotein from patients with coronary artery disease: Role of high-density lipoprotein proteome remodeling. *Circulation*. 2013;127:891-904.
38. Jensen MK, Rimm EB, Furtado JD, Sacks FM. Apolipoprotein C-III as a potential modulator of the association between HDL-cholesterol and incident coronary heart disease. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(2). pii: jah3-e000232.
39. Sambola A, Osende J, Hathcock J, Degen M, Nemerson Y, et al. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. *Circulation*. 2003;107:973-977.
40. Moyer MP, Tracy RP, Tracy PB, van't Veer C, Sparks CE, Mann KG. Plasma lipoproteins support prothrombinase and other procoagulant enzymatic complexes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:458-465.
41. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Eng J Med*. 2000;342:1792-1801.
42. Niggon F, Lesnik P, Rouis M, Chapman MJ. Discrete subspecies of human low density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with the cellular LDL receptor. *J Lipid Research*. 1991;33:1741-1753.
43. Younis NN, Soran H, Pemberton P, Charlton-Menys V, Elseweidy MM, Durrington PN. Small dense LDL is more susceptible to glycation than more buoyant LDL in type 2 diabetes. *Clin Science*. 2013;124(5):343-349.
44. Grammer TB, Kleber ME, März W, Silbernagel G, Siekmeier R, et al. Low density lipoprotein particle and mortality: The Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. *Eur Heart J*. 2015;36:31-38.
45. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PW. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res*. 2006;98(1):1352-1364.
46. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med*. 1977;62:707-714.
47. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H et al; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: Clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut points – a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J*. 2016;37:1944-1958.
48. Ponte C, Arocha J, Isea-P J, Gomez-M JR, Ablan F, Machado L, Colan J. III Consenso Venezolano para el Manejo del Paciente con Dislipidemia. *Avan Cardiol*. 2014;34(Supl2):S7-S28. <http://avancescardiologicos.org/site/index.php/ediciones-pas/suplementos/147-avances-cardiologicos-supl-octn>
49. Ben-Yehuda O, De Maria A. LDL Cholesterol Targets after the ACC/AHA 2013 Guidelines: Evidence That Lower is Better? *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:495-497.

50. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. Lipoprotein management in patients with cardio-metabolic risk: Consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1512-1524.
51. Miller M, Hinsberg H, Schaefer E. Relative Atherogenicity and Predictive Value of Non High Density Lipoprotein Cholesterol for Coronary Heart Disease. *Am J Cardiol*. 2008;101:1003-1008.
52. Catapano AN, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, et al on behalf of the Authors/Task Force Members. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemia. *Eur Heart J*. 2016;37:2999-3058.
53. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CNB, Blum CB, 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:S1-S45.
54. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381.
55. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al on behalf of the FIELD 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(9500):1849-1861.
56. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, 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(20):1237-1245.
57. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation*. 2000;102(1):21-27.
58. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341(6):410-418.
59. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9729):1875-1884.
60. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011;217(2):492-498.
61. Lee MW, Park JK, Hong JW, Kim KJ, Shin DY, et al. Beneficial Effects of Omega-3 FA on Low Density Lipoprotein Particle Size in Patients with Type 2 Diabetes Already under Statin Therapy. *Diab Metab J*. 2013;37(3):207-211.
62. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after a myocardial infarction. *Circulation*. 2010;122(21):2152-2159.
63. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM, Alpha Omega Trial Group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010;363(21):2015-2026.
64. Kotwal S, Jun M, Sullivan D, Perkovic V, Neal B. Omega 3 fatty acids and cardiovascular outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(6):808-818.
65. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, Shachteer NS, Windsor SL, et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk*. 1997;4(5-6):385-391.
66. Filion KB, El Khoury F, Bielinski M, Schiller I, Dendukuri N, Brophy JM. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2010;10:24.
67. AIM HIGH Investigators. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BP, Desvignes-Nickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2255-2267.
68. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: Trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J*. 2013;34(17):1279-1291.
69. Guyton JR, Slee AE, Anderson T, Fleg JL, Goldberg RB, et al. Relationship of lipoproteins to cardiovascular events: The AIM-HIGH Trial (atherothrombosis intervention in metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides and impact on global health outcomes). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(17):1580-1584.
70. Andersson C, Lyass A, Vasan RS, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, Robins SJ. Long-term risk of cardiovascular

- events across a spectrum of adverse major plasma lipid combinations in the Framingham Heart Study. *Am Heart J*. 2014;168(6):878-883.
71. Panel Europeo de Expertos. Versión española del Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica. Consenso sobre tratamiento farmacológico de la dislipidemia aterogénica con terapia combinada estatina-fenofibrato. *Clin Investig Arteriosclerol*. 2016;28:87-93.
72. Volpe M, Erhardt LR, Williams B. Managing cardiovascular risk: The need for change. *J Hum Hypertens*. 2008;22:154-157.
73. Maki KC, Bays HE, Dicklin MR. Treatment options for the management of hypertriglyceridemia: Strategies based on the best-available evidence. *J Clin Lipidol*. 2012;6(5):413-426.
74. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: A meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(12):1302-1309.
75. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, Ford I, Lovato LC, et al. Lipid-Modifying Therapies and Risk of Pancreatitis. A Meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(8):804-811.
76. Rosenson RS. The High-Density Lipoprotein Puzzle: Why Classic Epidemiology, Genetic Epidemiology, and Clinical Trials Conflict? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(5):777-782.
77. Batsis JA, Lopez-Jimenez F. Cardiovascular risk assessment: From individual risk prediction to estimation of global risk and change in risk in the population. *BMJ Medicine*. 2010;108:29. DOI: 10.1186/1741-7015-8-29.
78. Grover S, Lowensteyn I. The challenges and benefits of cardiovascular risk assessment in clinical practice. *Can J Cardiol*. 2011;27(4):481-487.
79. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: Results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286(2):180-187.
80. McGorrian C, Yusuf S, Islam S, Rangarajan S, Avezum A. In behalf Interheart Investigators. Estimating modifiable coronary heart disease risk in multiple regions of the world: The INTERHEART Modifiable Risk Score. *Eur Heart J*. 2011;32:581-590.
81. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2935-2959.