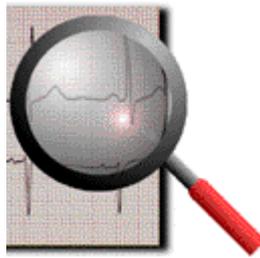




UNED. Facultad de Ciencias
Nutrición y dietética.

Protocolo de Diagnóstico, Seguimiento y Tratamiento de Dislipemias.



M^a José Hernández Torrejón

*Licenciada en Ciencias Biológicas y
Especialista en Nutrición y Dietética*

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	2
PARTE I: CONSIDERACIONES EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS HIPERLIPEMIAS.....	4
HIPERLIPEMIAS. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN	4
PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	12
ALTERACIONES LIPÉMICAS PRODUCIDAS POR FÁRMACOS.....	20
PARTE II: PROTOCOLO DE ACTUACIÓN.....	23
FASE I ESTABLECIMIENTO DEL ORIGEN DEL PACIENTE.....	23
FASE II. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	26
FASE III: DETERMINACIÓN Y EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO.....	31
FASE IV: OBJETIVOS CLÍNICOS	33
FASE V: TRATAMIENTO.....	35
FASE VI: SEGUIMIENTO.....	51
BIBLIOGRAFÍA	52

INTRODUCCIÓN

Las hiperlipemias, constituyen una de las patologías más importantes en la clínica actual, debido a su relación directa con la patología coronaria. Ésta última, supone la segunda causa de muerte en los países desarrollados, por ello están más que justificados los esfuerzos de todos los profesionales relacionados con esta patología.

La utilización de nuevos fármacos, más eficaces ha modificado en gran parte el tratamiento de estos pacientes. Por lo que se impone una actualización

Con este protocolo se pretende disponer de un "documento guía" que permita la orientación del clínico ante una patología de dislipemia. No es el objetivo de este informe, permitir la resolución de todos y cada uno de los casos clínicos que puedan plantearse en una consulta del servicio de nutrición, sería una barbaridad, pero si se puede conseguir acortar, en lo posible, el tiempo de dudas sobre el orden en que han de hacerse las pruebas analíticas y las valoraciones más inmediatas. La posterior evolución del enfermo y otros datos clínicos inducirán a un estudio más exhaustivo o no, y a la elección y/o modificación de un tratamiento concreto.

El protocolo se divide en dos partes, bien diferenciadas, que responden a las necesidades que pueden darse en una consulta:

1ª parte: En ella se describen de forma completa aunque no necesariamente exhaustiva las consideraciones que deben tenerse en cuenta en el diagnóstico de las hiperlipemias:

- ✓ CLASIFICACIÓN DE LAS HIPERLIPEMIAS SEGÚN LA SINTOMATOLOGÍA
- ✓ CLASIFICACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO
- ✓ SITUACIONES ESPECIALES

2ª parte: Protocolo de actuación. Se detallan seis fases, que generalmente tienen orden cronológico, pero que pueden alterarse según las necesidades de cada paciente.

Para el desarrollo de estas fases, se ha tenido en cuenta la bibliografía más reciente, sobre todo para el establecimiento de objetivos y para el tratamiento.

Al final del protocolo, se detalla la bibliografía que se ha dividido en dos partes: Bibliografía referenciada en el texto (). En estos casos se ha considerado de interés datar la fuente.

Bibliografía consultada en general y sobre la que se ha tomado la decisión de una acción u otra en el diseño del protocolo.

PARTE I
CONSIDERACIONES EN EL
DIAGNÓSTICO DE LAS
HIPERLIPEMIAS

HIPERLIPEMIAS. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La hiperlipoproteinemia (HLP) constituyen el estado en el que la concentración de colesterol y triglicéridos vehiculizados por las lipoproteínas plasmáticas exceden el límite de la normalidad, arbitrariamente considerado como el percentil 90 de una población clínicamente normal.

Las clasificaciones que se han llevado a cabo han variado mucho y aunque no existe ninguna completamente satisfactoria, se han elegido para este protocolo dos de las más utilizadas: la clasificación fenotípica, por su utilidad en la formación de un criterio general, y una clasificación etiopatogénica, más detallada, que facilita el diagnóstico.

Basados en criterios etiopatogénicos, actualmente, se maneja la clasificación de las HLP en:

- ✓ **Primarias:** Base genética causante de los trastornos lipoproteicos.
- ✓ **Secundarias:** La base de la alteración lipoproteica, está en una enfermedad subyacente.

Dislipemias. Clasificación fenotípica:

Fenotipo	Fracción lipídica alterada	Fracción lipoproteica alterada
I	↑ TG > 1000 mg/dl	QM
IIa	↑ Ctotal >300 mg/dl	LDL
IIb	↑ Ctotal, TG	VLDL, LDL
III	↑ Ctotal, TG (300-500 mg/dl)	IDL(βVLDL)
IV	↑ TG (200-1000 mg/dl)	VLDL
V	↑ Ctotal (>300 mg/dl) y TG (>1000mg/dl)	VLDL, QM (+preβlipoprot)

Clasificación etiopatogénica de las hiperlipoproteinemias:

DISLIPEMIAS PRIMARIAS

Base genética causante de los trastornos. La determinación genética, permite discernir dentro del mismo fenotipo manifestaciones clínicas y riesgo cardiovascular diferentes conduciendo así al diseño de un tratamiento clínico-farmacológico más ajustado al patrón clínico del paciente.

➤ **Hipercolesterolemia:**

Se caracteriza por un aumento del colesterol plasmático por elevación de las LDL, fenotipo IIa y cursa con suero transparente. Se incluyen tres entidades:

- Hipercolesterolemia familiar por déficit de LDL, enfermedad hereditaria autosómica dominante.
- Hiperlipemia familiar combinada o hiperlipemia de tipo lipoproteínico múltiple. Mecanismo de acción desconocido.
- Hipercolesterolemia poligénica. De causa desconocida

➤ **Hipercolesterolemia combinada:**

Aumento del colesterol y los triglicéridos plasmáticos, cursa con suero turbio y se incluyen las siguientes entidades:

- Hiperlipemia familiar combinada con aumento de las LDL y VLDL (fenotipo IIb)
- Disbetalipoproteinemia familiar, caracterizada por la presencia de IDL (fenotipo III), su causa es una alteración de la apo E, con presencia de apo E2 (déficit Apo E3), enfermedad autosómica recesiva (con baja penetrancia).

➤ **Hipertrigliceridemia:**

Aumento de los Triglicéridos plasmáticos.

- Hipertrigliceridemia familiar e hiperlipemia familiar combinada con fenotipo IV, debidas al aumento de las VLDL (tipo IV). Cursan con suero turbio.
- Déficit familiar de lipoproteín lipasa y de Apo C II de herencia autosómica recesiva, por aumento de los quilomicrones (tipo II), con anillo cremoso sobrenadante (TG > 1.000 mg/dl)
- Hiperlipemia mixta familiar o hiperlipemia familiar tipo V. Autosómica dominante, relacionada con. Fenotipo E4; aumento de apo CIII (impide la unión de apo E al receptor). Es debida al aumento de quilomicrones y VLDL (tipo V) con suero turbio y anillo cremoso sobrenadante.

A continuación se clasifican las hiperlipemias, según las características clínicas que presentan:

CLASIFICACIÓN DE HIPERLIPEMIAS PRIMARIAS

Hipercolesterolemias primarias:

✓ **Hipercolesterolemia monogénica:**

- Herencia AUTOSÓMICA DOMINANTE
- Fenotipo IIa (↑LDLc), puede aparecer ↑IDL, de HDL con ApoE y VLDL
- Xantomas tendinosos
- Mutaciones del gen receptor LDL (↓eliminación de apo B de LDL), del gen de Apo B 100 y otras muchas mutaciones que afectan a la unión de LDL con el receptor.
- El plasma es transparente
- Se dan dos genotipos diferentes: homocigotos y heterocigotos.

Heterocigotos: (1/500 casos)

1. LDLc >250 mg/dl
2. Arco corneal antes de 30 años en el 10% de los afectos
3. Xantomas tendinosos, los más frecuentes palpebrales
4. Enfermedad coronaria antes de los 45 años en varones y a los 55 años en mujeres. (no tratados)
5. cTotal 300-350 mg/dl, TG normales ésteres de colesterol

Homocigotos:(1/100.000 casos)

1. CTot alto desde el nacimiento
2. LDLc >500 mg/dl
3. Arco corneal antes de 10 años
4. Xantomas tendinosos, muy frecuentes en el momento del nacimiento, menos frecuentes los palpebrales
5. Frecuentes xantomas tuberosos y estenosis aortica secundaria, frecuente alteración de aorta supraavalvular y arterias coronarias.
6. Enfermedad coronaria a los 10 años. Cardiopatía isquémica, muerte súbita antes de los 30 años, poliartritis, tenosinovitis en tobillos, rodillas, muñecas, artrosis interfalángica.
7. CTot 300-350 mg/dl, TG normales ésteres de colesterol
8. HDLc < 35, ésteres de col normal.

CLASIFICACIÓN DE HIPERLIPEMIAS PRIMARIAS

✓ **Hipercolesterolemia poligénica**

- Herencia POLIGÉNICA multifactorial. Defecto desconocido. Alteración a nivel de síntesis y catabolismo de Colesterol. Prevalencia del 5%
- LDLc > 190 mg/dl.
- Fenotipo IIa
- No xantomas
- Mayor frecuencia de fenotipo 4 de apo E
- Diagnóstico por exclusión de otras modalidades primarias y secundarias

✓ **Hiperlipidemia familiar combinada**

- Herencia autosómica Dominante
- Prevalencia 0,5-1%
- Puede detectarse en edad infantil, pero su expresión clínica es aprox. en la 3ª década.
- Fenotipo IIa, IIb, o IV en varios miembros de la familia que pueden variar en el tiempo en un mismo paciente.
- Producción excesiva de Apo B 100, pero mecanismo desconocido.
- Síntesis excesiva de VLDL
- Con frecuencia lipólisis defectuosa.
- Pueden aparecer LDL de pequeño tamaño
- Posible aumento de IDL y VLDL
- Frecuente asociación con obesidad, HTA, hiperuricemia e insulín resistencia.
- Frecuente: Triglicéridos 200-400 mg/dl
- Estrecha relación con C.I.

✓ **Hiperalfalipoproteinemia familiar**

- Concentraciones de cHDL elevadas
- Colesterolemia total puede ser normal o elevada
- Incremento de la síntesis de Apo A-1 (aumenta HDL)
- Ó mutación del gen que codifica la PTEC (proteína transportadora de ésteres de colesterol). Aumenta la HDL₂ y descenso de la HDL₃
- Concentración de HDL puede ser mayor de 200 mg/dl
- Apenas tiene repercusión clínica

✓ **ApoB-100 defectuosa en el ligando con carácter familiar**

- Anomalía en el ligando de Apo B para el receptor de LDL
- Colesterolemia aprox 400 mg/dl

CLASIFICACIÓN DE HIPERLIPEMIAS PRIMARIAS

Hipetrigliceridemias primarias

- ✓ **Deficiencia de la lipoprotein lipasa**
 - Carácter autosómico recesivo
 - Frecuencia 1/1.000.000 háb.
 - Existen más de 40 mutaciones diferentes
 - Síndrome quilomicronémico
 - Posibles xantomas eruptivos
 - Trigliceridemia puede ser >4.000 mg/dl
 - Suero con tapón cremoso, con infranadante claro

- ✓ **Hiperlipidemia tipo V**
 - Interacción de una forma familiar de hiperlipidemia e hiperlipidemia adquirida.
 - Se asocia con ingesta etílica, diuréticos, diabetes, terapia estrogénica.
 - Suero con tapón cremoso, con infranadante claro
 - Síndrome quilomicronémico

- ✓ **Deficiencia de apoproteína C-II**
 - Carácter autosómico recesivo. Homocigosis
 - Quilomicronemia en ayunas
 - Presencia de episodios de pancreatitis aguda
 - No xantomas eruptivos. No hepato-esplenomegalia
 - Incremento de VLDL, bajo LDL y HDL
 - Suero con tapón cremoso, con infranadante turbio
 - Elevados niveles de Apo C-III y Apo E

- ✓ **Inhibidor Familiar de la lipoprotein lipasa**
 - Dolor abdominal
 - Elevados niveles de TG en plasma
 - Xantomas eruptivos
 - Niveles de Apo C-II normales o altos
 - Suero inhibidor de lipoprotein-lipasa
 - Muy rara.

- ✓ **Hipertrigliceridemia familiar**
 - Autosómico dominante
 - Fenotipo IV
 - Prevalencia del 1%
 - Mayor tamaño de VLDL
 - Frecuente asociación con HTA, DM e hiperuricemia
 - Excepcionalmente xantomas eruptivos
 - Triglicéridos 200-500 mg/dl
 - Elevación de la concentración de VLDL
 - Disminución de HDL
 - Puede llegar a quilomicronemia de fenotipo V

CLASIFICACIÓN DE HIPERLIPEMIAS PRIMARIAS

Hiperlipidemias mixtas

- ✓ **Disbetalipoproteinemia Familiar**
 - Autosómico recesivo
 - Fenotipo III
 - Prevalencia 0,02 %
 - Generalmente homocigotos para Apo E-2
 - Raramente mutantes de Apo E. Asociados a herencia dominante
 - Se suele presentar después de los 20 años
 - Mal aclaramiento de los quilomicrones residuales y de las VLDL
 - Presencia de xantomas palmares estriados (50 %), xantomas tuberosos, menos frecuentes los tendinosos y palpebrales.
 - Presencia de arteriosclerosis
 - Elevadas concentraciones de TG y Colesterol en iguales proporciones.

Otras dislipemias

- ✓ **Incremento de lipoproteína (a)**
 - Riesgo con valores por encima de 30 mg/dl
 - Influencia en la CI, ACV, Arteriosclerosis ilíacas, restenosis postquirúrgica
- ✓ **Abetalipoproteinemia**
 - Carácter hereditario autosómico recesivo
 - Prevalencia hombres/mujeres es 6/4
 - Falta de proteína microsomal transportadora de TG
 - Presencia de acantocitosis
 - Anemia
 - Malabsorción de ac. Fólico
 - Manifestaciones neurológicas (disminución de los reflejos, sensibilidad, Romberg positivo, dismetría, disartria etc.)
 - Manifestaciones oculares (retinitis pigmentaria)
 - Falta absoluta de quilomicrones, IDL, VLDL y LDL
- ✓ **Hipobetalipoproteinemia**
 - Autosómico dominante
 - Disminución de los niveles de Apo B y LDL
- ✓ **Hipobetalipoproteinemia con delección selectiva de Apo B-48**
 - Trastorno con carácter recesivo
 - Ausencia de quilomicrones después de comida rica en grasa
 - LDL al 50% de su valor normal
 - Puede aparecer acantocitosis
 - Pueden aparecer trastornos neurológicos
- ✓ **Hipoalfalipoproteinemias**
 - Bajos niveles de HDL
 - Incluye mutaciones en lipoproteína-lipasa o su cofactor Apo C-II, lipasa hepática, Icat.
 - Causas de la enfermedad:

CLASIFICACIÓN DE HIPERLIPEMIAS PRIMARIAS

- Familiar: transmisión autosómica codominante
- Por déficit de Apo A-I
- Presencia de variantes Apo A-I
- Enfermedad de Tangier
- Déficit de LCAT

Hiperlipemia secundarias:

Secundarias: fruto de una entidad o alteración metabólica más generalizada, subyacente y que se pone de manifiesto en el estudio de la hiperlipoproteinemia. Tienen un gran interés por su elevada frecuencia, por su asociación a enfermedades muy frecuentes.

Según el patrón lipoproteínico alterado definido en la clasificación fenotípica, se pueden asociar a las siguientes patologías:

➤ Tipo I:

Diabetes Mellitus
Pancreatitis aguda
Disgammaglobulinemias

➤ Tipo IIa:

Hipotiroidismo
Síndrome nefrótico
Colestasis
Porfiria Aguda intermitente
Disgammaglobulinemias
Anorexia nerviosa

➤ Tipo IIb

Síndrome nefrótico
Contraceptivos orales
Disgammaglobulinemias

➤ Tipo III

Hipotiroidismo
Diabetes Mellitus mas controlada
Disgammaglobulinemias

➤ Tipo IV:

Diabetes Mellitus
Obesidad
Insuficiencia renal
Disgammaglobulinemias
Alcoholismo
Hipercalcemia idiopática
Sepsis
Corticoides

➤ Tipo V:

Diabetes Mellitus
Alcoholismo
Contraceptivos orales
Glucogenosis

PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

El conocimiento del riesgo cardiovascular permitirá orientar las actividades preventivas hacia aquellas personas con mayor probabilidad de padecer la enfermedad y evitar intervenciones innecesarias en personas de bajo riesgo.

En la práctica clínica cotidiana, con frecuencia se presenta el dilema de tratar o no tratar a un paciente concreto. La decisión es aún más difícil cuando se trata de pacientes de bajo o moderado riesgo, el tratamiento con medidas preventivas de eficacia mediana, coste económico alto y con el riesgo añadido de provocar efectos negativos sobre la salud o la calidad de vida.

Concepto de factor de riesgo:

Se considera **factor de riesgo cardiovascular**, a la condición que aumenta la probabilidad de que se desarrolle una enfermedad cardiovascular en un futuro más o menos lejano en aquellos individuos que la presentan.

Se define como **factor de riesgo independiente** al factor cuyo poder predictivo persiste después de ser ajustado para la existencia de otros factores de riesgo con los cuales se asocia.

Los principales factores de riesgo cardiovascular, son:

No modificables	Modificables
Edad	Tabaco
Sexo masculino	HTA
Menopausia	Aumento del cLDL
Herencia	Disminución de cHDL
Historia personal de enfermedad isquémica	Obesidad
Diabetes mellitus	Sedentarismo
	HVI ¹
	Fibrinógeno
	Lipoproteína (a)
	Microalbuminuria

¹ Hipertrofia Ventricular izquierda

Los modificables, condicionan las intervenciones preventivas, mientras que los no modificables, condicionan el grado de intensidad con el que se ha de intervenir para corregir los primeros.

CLASIFICACIÓN CLÍNICO-EPIDEMIOLOGICAMENTE, LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Esta clasificación, se hace atendiendo a los datos que apoyan su asociación con la enfermedad cardiovascular, la utilidad clínica de su valoración y la respuesta al tratamiento. Se dividen en 4 categorías:

FACTORES DE CATEGORÍA I: aquellos cuya corrección se ha demostrado eficaz en la prevención de riesgo cardiovascular

○ TABAQUISMO.

La relación entre tabaco y enfermedad coronaria ya fue puesta de manifiesto a finales de los años 50. (Hammond EC, Horn D: Smoking ad diath rates-report on forty four months of follow-up of 187, 783, men. I. Total mortality. JAMA 1959; 166;1159-1172). Estudios necrópsicos, han demostrado una mayor prevalencia y gravedad de las lesiones ateromatosas, así como alteración del endotelio arterial, que lo hace disfuncionante, y con menor capacidad de inducir dilatación arterial.

○ COLESTEROL DE LAS LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD.

La relación entre las concentraciones de colesterol y la mortalidad coronaria es directa, continua, y no existe un valor umbral a partir del cual se inicie el riesgo de padecer una complicación isquémica de la arteriosclerosis.

Según los datos del Múltiple Risa Factor Intervention Trial (MRFIT) para adultos entre 35-57años, el riesgo de padecer enfermedad coronaria aumenta discreta y progresivamente entre 150 mg/dl y 200 mg/dl. A partir de 200 mg/dl el riesgo coronario aumenta de forma más acentuada, de modo que un sujeto

con colesterol entre 240 mg/dl y 300 mg/dl tiene un riesgo coronario más de cuatro veces superior al de un sujeto con un colesterol inferior a 200 mg/dl. (1)

○ HIPERTENSIÓN

Numerosos estudios indican que existe una relación directa y continua entre la presión arterial sistólica y diastólica y el riesgo cardiovascular (9). Cuando existe enfermedad coronaria o hipertrofia ventricular izquierda, una presión diastólica excesivamente baja podrá comportar un riesgo de padecer complicación isquémica.

○ HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

Diferentes estudios han demostrado que el aumento de la masa ventricular izquierda constituye un factor de riesgo cardiovascular. (4, 6)

○ FACTORES TROMBOGÉNICOS

La trombosis coronaria es un fenómeno precipitante de los síndromes coronarios agudos y de la muerte súbita (3).

1. Fibrinógeno

Existe relación directa, gradual, continua e independiente entre la concentración de fibrinógeno y el riesgo coronario. (2)

2. Factor VII

Relación intensa e independiente con la incidencia de enfermedad coronaria (8)

3. Activador tisular del plasminógeno (t-PA) e inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-I)

4. Otros

Factor de Von Willebrand, déficit de proteínas inhibidoras de la coagulación
Déficit de proteínas inhibidoras de la coagulación
Enfermedades como Lupus eritematoso sistémico y el síndrome antifosfolípido

○ **PROTEÍNA C-REACTIVA**

Está relacionada con el riesgo de enfermedad coronaria recurrente y también con el riesgo de muerte súbita en pacientes fumadores.

○ **DIETA RICA EN GRASA Y COLESTEROL:**

Se ha demostrado que dietas de estas características aumentan la concentración plasmática de LDL-c. Favorece la formación de células espumosas que intervienen en la formación de la placa ateromatosa. También aumentan las lipoproteínas ricas en triglicéridos en la fase posprandial que aunque son transitorias, pueden ser lesivas para la pared del endotelio. Se ha observado que comidas ricas en grasa total, grasa saturada y colesterol induce disfunción endotelial en las arterias periféricas estudiadas mediante eco-Doppler ya a las dos horas de la ingesta y que el grado de disfunción se correlaciona con la lipemia posprandial (10)

FACTORES DE CATEGORÍA II: aquellos cuyo tratamiento es probable que disminuya el riesgo cardiovascular.

○ **DIABETES MELLITUS**

Es la resistencia insulínica y la hiperinsulinemia el factor desencadenante del mayor riesgo cardiovascular de estos pacientes.

○ **SEDENTARISMO**

La actividad física, disminuye la adiposidad y la concentración de triglicéridos, aumenta el cHDL y se asocia a una menor prevalencia de HTA. (11, 7). Por lo que la ausencia de dicha actividad puede influir en el mantenimiento de elevados niveles de estos factores en el paciente.

○ **COLESTEROL DE LAS LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD**

La relación entre el déficit de cHDL y la arteriosclerosis ha sido demostrada en numerosos estudios de casos y controles, transversales y prospectivos. Sin embargo todavía no se ha demostrado que el tratamiento dirigido

específicamente a aumentar el cHDL sea eficaz en la prevención cardiovascular. Una clasificación posible de los factores que intervienen en la alteración de cHDL puede ser:

Tipo factor	Disminuyen cHDL	Aumentan cHDL
Exógenos	Obesidad	Alcohol
	Tabaquismo	Actividad física
	Diuréticos	Grasas saturadas
	Betabloqueantes no cardioselectivos	Colesterol
	Grasas poliinsaturadas	Estrógenos exógenos
	Anabolizantes	
	Progestágenos exógenos	
Endógenos	Sexo masculino	Sexo femenino
	Envejecimiento	Hiperalfalipoproteinemia familiar
	Insulina plasmática	
	Diabetes	
	Hipotiroidismo	
	Disfunción hepática	
	Déficit familiar de HDL	

○ **OBESIDAD**

Existen evidencias de que la obesidad, ya de grado ligero, da lugar a un aumento de la mortalidad cardiovascular. Según Kannel, en los hombres el 10% de aumento en el peso provoca un aumento del 30% en el riesgo coronario, debido sobre todo al efecto de la obesidad sobre otros factores de riesgo (5).

El riesgo debido a obesidad, está muy relacionado con la distribución de grasa corporal. La obesidad androide o abdominal es el patrón que se asocia a un mayor riesgo cardiovascular. Se considera que el índice cintura/cadera deseable es inferior a 0,9 en los hombres y a 0,8 en las mujeres.

SITUACIÓN POSTMENOPÁUSICA

El déficit de estrógenos, multiplica por tres el riesgo cardiovascular (12). Además se produce un aumento de LDLc como consecuencia de la disminución de la actividad de los receptores de la Apo B.

FACTORES DE CATEGORÍA III: Factores de riesgo asociados a un aumento del riesgo cardiovascular cuya modificación podría suponer una disminución del mismo.

○ FACTORES PSICOSOCIALES

1. **Estrés:** este factor interviene como posible desencadenante de episodio isquémico, y por otro lado suele condicionar hábitos de vida poco saludables.

2. **Personalidad de tipo A:** Es un síndrome complejo que se origina en una sensación de inseguridad y en un deterioro de la autoestima.

El individuo con esta personalidad lucha por alcanzar más y mejores objetivos en menos tiempo y con ello mejorar su autoestima. La consecuencia fisiopatológica de las sensaciones de urgencia y hostilidad que se producen en los pacientes con esta patología, puede favorecer la aterogénesis y conducir a enfermedad coronaria prematura.

3. **La falta de apoyo psicosocial puede tener una gran influencia en la evolución de la enfermedad coronaria:** Las personas que carecen de una persona de confianza para convivir tienen una mortalidad muy superior a los pocos meses de sufrir un infarto de miocardio.

4. **Depresión:** Esta patología tiene alta prevalencia en los pacientes con enfermedad coronaria y aumenta la morbi-mortalidad de causa cardiovascular en estos pacientes.

○ TRIGLICÉRIDOS

Los mecanismos por los que los triglicéridos constituyen un factor de riesgo:

- ✓ Correlación positiva entre triglicéridos, factor VII de la coagulación y PAI-I
- ✓ Correlación positiva con la presencia de LDL pequeñas y densas
- ✓ Presencia de VLDL anómalas con capacidad de afectar el funcionalismo de las células endoteliales y de favorecer la transformación de los macrófagos en células espumosas.
- ✓ Hiperlipemia posprandial con acumulación plasmática de partículas remanentes aterogénicas.
- ✓ El exceso de triglicéridos forma parte del síndrome x que se relaciona con:
 - Resistencia a la insulina
 - Intolerancia a la glucosa
 - Hiperinsulinemia
 - Déficit de cHDL
 - HTA

○ LIPOPROTEÍNA (a)

Debido a la similitud estructural de esta lipoproteína con el fibrinógeno, se ha postulado que podría interferir la activación del plasminógeno y favorecer la trombosis.

○ HOMOCISTEÍNA

Actúa como factor trombogénico, tienen efecto tóxico sobre las células endoteliales, favorece la oxidación del colesterol y promueve la hiperplasia de las células musculares lisas, fibrosis y la calcificación de la pared arterial.

○ CONSUMO DE ALCOHOL

El consumo excesivo de alcohol, se asocia con mayor mortalidad cardiovascular, en parte debido al efecto tóxico del alcohol sobre el miocardio y la pared arterial, también tiene efecto aumentando la presión arterial.

○ OXIDACIÓN DE LAS LIPOPROTEÍNAS

Las LDL oxidadas son una fuente de colesterol para la formación de células espumosas que favorecen:

1. La lesión del endotelio arterial
2. La activación del sistema de la coagulación
3. El espasmo vascular
4. La activación celular

○ **INFECCIÓN POR CHLAMYDIA PNEUMONIAE**

No hay datos determinantes.

FACTORES DE CATEGORÍA IV: Aquellos que no pueden ser modificados:

- **EDAD**
- **SEXO MASCULINO**
- **HISTORIA FAMILIAR DE ENFERMEDAD CORONARIA PRECOZ**

ALTERACIONES LIPÉMICAS PRODUCIDAS POR FÁRMACOS

FÁRMACO	FRACCIÓN LIPÍDICA ALTERADA						
	TG	HDLc	Col total	LPL	VLDL	LDLc	Apo B
Glucocorticoides	↑↑	↑					
Esteroides anabolizantes		↓	↓	↓			
Estrógenos	↑↑	↑		↓			
Progestágenos	↓	↓					
Diuréticos tiacídicos	↑		↑			↑	
Alfa bloqueantes		↑					
Beta bloqueantes	↑	↓		↓			
Retinoides	↑		↑		↑		↑
Ciclosporina			↑			↑	↑
Anticonvulsivantes		↑					
Tamoxifeno		↑					
amiodarona			↑				
Clonidina, alfa metil DOPA	neutro						
IEACAs	neutro						
Calcio-antagonistas	neutro						

SITUACIONES QUE PUEDEN ALTERAR EL PATRÓN LIPÍDICO

EMBARAZO:

Aumenta el colesterol total en un 50% sobre todo en el segundo trimestre, también se produce un aumento de triglicéridos que puede ser hasta 3 veces superior a los niveles habituales (esta situación se agrava si existe déficit previo de LPL, con el consiguiente riesgo de pancreatitis) sobre todo en el tercer trimestre de gestación.

QUEMADOS:

Frecuentemente aparece hipertrigliceridemia transitoria debido a un menor metabolismo de triglicéridos.

TRASPLANTADOS:

- Causas multifactoriales son las causantes de la hiperlipemia transitoria: esteroides, ciclosporina, anti-HTA, DM secundaria.
- Riesgo de miopatía si se pautan hipolipemiantes.

DIÁLISIS:

En los pacientes sometidos a este tratamiento, además del efecto hiperlipemiente de los bloqueadores beta, cuando se emplean, hay que sumar el efecto del acetato usado en la hemodiálisis, que se transforma en el hígado en ácidos grasos de cadena larga y colesterol.

PARTE II

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

FASE I ESTABLECIMIENTO DEL ORIGEN DEL PACIENTE

❑ *Origen ocasional*

Pacientes que a través de analítica de rutina presenta niveles de Colesterol total de 200-240 mg/dl y LDL-c 130-159 mg/dl.

- (a) Realización de la **historia clínica** del paciente según los formularios diseñados a tal efecto (páginas siguientes).
- (b) Evaluación del **riesgo cardiovascular**.
- (c) **Confirmar el análisis** que aporta el paciente tras 2-3 semanas del análisis original. Para este segundo análisis, se exigen las siguientes condiciones previas a la extracción:
 - ✓ Dieta habitual (peso estable) 2-3 semanas previas
 - ✓ 12-14 horas de ayuno (no imprescindible para CT y HDL-c)
 - ✓ Retrasar 3 semanas si enfermedad leve o 3 meses sí enfermedad grave
 - ✓ Suspender cualquier medicación no imprescindible.
 - ✓ Evitar éxtasis venoso prolongado
 - ✓ Asegurar determinaciones de CT y TG elevados y HDLc disminuidos, en al menos 2 ocasiones separadas al menos 3 semanas entre si.
 - ✓ Calcular LDL-c mediante la fórmula de FRIDEWALD (sólo válida si TG<400 mg/dl:

$$\text{LDLc} = \text{CT} - (\text{HDLc} + \text{TG}/5)$$

Los valores obtenidos en este segundo análisis, deben entrar en los rangos considerados de intervención terapéutica.

Caso de confirmarse los valores que demuestran la alteración del patrón lipídico en una o varias de sus fracciones (CT > 200mg/dl, y/o LDLc > 130mg/dl, y/o TG >200 mg/dl se debe hacer **un diagnóstico de diferencial.-(Fase II)**

Esta evaluación previa, da como resultado tres situaciones clínicas diferentes:

- I. Que el paciente manifieste clínica de hiperlipemia con o sin factores de riesgo. En este caso pasará a la fase de diagnóstico y filiación para posterior tratamiento
- II. Que el paciente no manifieste la clínica pero si sufra factores de riesgo. Se pauta análisis de rutina cada 6 meses-1 año y tratamiento para modificar los factores de riesgo modificables o bien controlar los no modificables.
- III. Que el paciente no presente clínica ni factores de riesgo
El paciente debe ser sometido a analítica de rutina para el control de Ctotal, LDLc y TG.

Origen selectivo

Pacientes identificados dentro de una familia con hiperlipemia:

- ✓ Familiares primer grado de pacientes con hiperlipemias Ch-t > 250 mg/dl
- ✓ Presencia de xantomas y xantelasmas
- ✓ Historia familiar de primer grado de Enfermedad Coronaria o vascular periférica antes de los 55 años.

En este tipo de pacientes, se parte de la existencia de uno o varios factores de riesgo, normalmente la historia familiar de enfermedad coronaria o de hiperlipemia.

A diferencia del grupo anterior, es necesaria una valoración analítica previa, que se debe repetir en 2-3 semanas.

Para la realización de los análisis: se exigen las mismas condiciones previas a la extracción, que se detallan en el apartado de "origen ocasional".

- Valoración de antecedentes familiares de episodio coronario
- Determinar presencia de xantomas
- Historia clínica de antecedente C.I.

En este caso también es necesario hacer un diagnóstico diferencial, (que se detalla en la fase II), para evitar posibles patologías subyacentes. No hay que descartar una hiperlipemia primaria en la que subyace una metabopatía u otras patologías.

Se debe evaluar en número y el tipo de los factores de riesgo, de forma que se determine la magnitud de la agresividad del tratamiento. (Fase IV).

❑ ***Pacientes con episodio coronario***

Pacientes que habitualmente son remitidos desde el servicio de medicina cardiovascular, por haber sufrido episodio coronario.

En este caso se debe pasar directamente al **tratamiento secundario**, se evita la fase de evaluación del riesgo y la analítica previa. Ambos elementos son referidos por el paciente en los informes de que dispone. En estos pacientes, puede ser positiva la realización de la fase de diagnóstico diferencial en aras de descartar una posible patología primaria o secundaria subyacente que distorsionaría el resultado del tratamiento.

Con estos pacientes, se pasa a la fase de establecimiento de objetivos y al diseño del tratamiento.

FASE II. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de las dislipemias se basa siempre en la comprobación analítica de la alteración lipídica, que muchas veces cursará de forma asintomática y otras, con menor frecuencia, podrá sospecharse por la clínica o por los antecedentes familiares de alteración del metabolismo lipídico. En esta fase se pretende filiar la enfermedad primaria sea la hiperlipemia u otra de forma que pueda establecerse el tratamiento más adecuado para corregirla.

Diagnóstico diferencial de las hipercolesterolemias primarias

	Hipercolesterolemia familiar	Hiperlipemia familiar combinada	Hipercolesterolemia poligénica
Edad de comienzo	Desde el nacimiento	>20 años	>20 años
Colesterolemia	Homocigotos: 600-1.200 mg/dl Heterocigotos 260-600 mg/dl	< 400 mg/dl	260-350 mg/dl
Lipoproteínas	Aumento LDL	aumento LDL ó VLDL o ambas	aumento de LDL
Xantomas tendinosos	SI	No	No
Manifestación de la aterosclerosis coronaria	Precoz e importante: Homocigotos: < 20 años Heterocigotos: 30-50 años	Precoz e importante < 40 años	>60 años
Antecedentes hiperlipémicos en familiares de primer grado	50%	50%	10%
Asociación con diabetes, obesidad, e hiperuricemia	NO	Frecuente	NO

Diagnóstico diferencial de las hipertrigliceridemias

	Hiperquilomiconemia familiar tipo II	Hipertrigliceridemia endógena familiar tipo IV	Hipertrigliceridemia exógena familiar tipo v	Disbetalipoproteinemia familiar tipo III
Prevalencia en la población general	Muy rara	Frecuente	Rara	Poco frecuente
Tipo de herencia	Autosómica recesiva	Aut. Dominante	¿	Autoso Recesiva
patogenia	Déficit LPL	¿	Déficit C2	Defecto Apo E
Edad de comienzo	Infancia	Tardía pero un 10-12 % en infancia	Tardía	Tardía

	Hiperquilomiconemia familiar tipo II	Hipertrigliceridemia endógena familiar tipo IV	Hipertrigliceridemia exógena familiar tipo v	Disbetalipoproteinemia familiar tipo III
Lipoproteínas	Alto Qm	Alto VLDL	Alto Qm y VLDL	Alto partículas residuales (beta- VLDL)
Hipertrigliceridemia	> 1000 mg/dl	200-500 mg/dl	>1000 mg/dl	300-450 mg/dl
Enfermedad isquémica	No	1-4,5 %	1-2 %	Precoz e importante
Aspecto del suero	Anillo Qm	Opalino	Opalino + anillo Qm	Turbio

DETERMINACIONES ANALÍTICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE DISLIPEMIAS:

Determinaciones analíticas para diagnóstico de hipoalfalipoproteinemia

Determinación de las concentraciones de ct, tg y c-HDL

Separación y cuantificación de subpoblaciones de HDL

Determinación de lípidos en las fracciones lipoproteicas separadas por ultracentrifugación

Determinación de apo AI y B

Determinación de lipopartículas de HDL

Estudio funcional de HDL. Eflujo de colesterol

Diagnóstico molecular

Determinaciones analíticas para diagnóstico de hipercolesterolemia

Determinación de las concentraciones de CT, TG, y colesterol HDL

Determinación del colesterol LDL mediante la fórmula o por ultracentrifugación

Determinación de la Lp(a) y su fenotipo

Determinación de apolipoproteínas AI y B

Determinación de actividad enzimática de las enzimas reguladoras del metabolismo del colesterol

Determinación de la actividad de receptores LDL (capacidad de unión e internalización)

Diagnóstico molecular

Determinaciones analíticas para el diagnóstico de hipertrigliceridemia

Determinación de las concentraciones de CT, TG, y colesterol HDL

Determinación y separación de quilomicrones y VLDL

Determinación de lípidos en las fracciones lipoproteicas separadas por ultracentrifugación

Isoelectroenfoque de Apo-VLDL para fenotipo de apo E y visualización de apo C

Determinación de actividad de LpL y pruebas de inhibición

Pruebas de sobrecarga oral grasa o lipidemia postprandial

Diagnóstico molecular

Determinaciones analíticas para el diagnóstico de hiperlipemia mixta

Determinación de las concentraciones de CT, TG, y colesterol HDL

Determinación y separación de quilomicrones y VLDL

Determinación de lípidos en las fracciones lipoprotéicas separadas por ultracentrifugación

Cálculo del cociente colesterol VLDL/TG < 0,65 mmol/l

Fenotipo de apo E

Diagnóstico molecular

Una vez realizado el estudio analítico puede ocurrir que no haya razones clínicas objetivas que justifiquen la alteración del patrón lipídico. En este caso debe ser descartada una hiperlipemia secundaria. También puede darse esta situación en un paciente refractario al tratamiento prescrito por una supuesta hiperlipemia primaria, en este caso se debería reevaluar el paciente y descartar también una posible secundaria.

PRUEBAS ANALÍTICAS ANTE LA SOSPECHA DE UNA HIPERLIPEMIA SECUNDARIA:

Una vez conocido el patrón lipídico del paciente se puede asociar, según el fenotipo que presenta, a una serie de posibles enfermedades subyacentes (descrito en la primera parte de este protocolo hiperlipemias secundarias. Pág. 8).

A continuación se describen las pruebas a realizar:

- ✓ Diabetes melitus: el diagnóstico se realiza partiendo de las manifestaciones clínicas y con la realización de pruebas bioquímicas basales de glucosa ó mediante sobrecarga oral de glucosa.
- ✓ Pacreatitis aguda: Manifestaciones clínicas y aumento de amilasa y lipasa plasmáticas.
- ✓ Disgamablobulinemia: Mediante pruebas bioquímicas.
- ✓ Hipotiroidismo: El diagnóstico se realiza valorando las manifestaciones clínicas y con las determinaciones de hormonas tiroideas y hormona tireotropa.
- ✓ Síndrome nefrótico: Diagnóstico mediante pruebas de función renal y proteinuria.
- ✓ Colestasis y hepatopatías: Se diagnostican recurriendo a las correspondientes exploraciones de la función hepática y de las vías biliares.
- ✓ Porfiria aguda: Diagnóstico mediante pruebas bioquímicas y manifestaciones clínicas.
- ✓ Anorexia nerviosa: Diagnóstico mediante manifestaciones clínicas.
- ✓ Insuficiencia renal: Diagnóstico mediante pruebas funcionales y bioquímicas.
- ✓ Hipercalcemia idiopática: Diagnóstico mediante pruebas bioquímicas.
- ✓ Glucogenosis :Diagnóstico mediante pruebas bioquímicas.

- ✓ Síndrome de Cushing y acromegalia: El diagnóstico se realiza recurriendo a la clínica y al estudio del ritmo circadiano de la secreción de cortisol, así como a la determinación de hormona adenocorticotropa (ACTH), si es preciso se recurrirá a pruebas más complejas. Para el diagnóstico de la acromegalia, suele ser evidente con el aspecto del enfermo, y en caso necesario se recurrirá a pruebas hormonales.

- ✓ Se debe tener muy en cuenta:
 - ✓ Dieta habitual (contenido en grasa y colesterol)
 - ✓ Fármacos habituales (patologías no relacionadas con la hiperlipemia)
 - ✓ Embarazo

FASE III: DETERMINACIÓN Y EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO.

La clasificación de los factores de riesgo, se detalla en el capítulo 1, en esta fase del protocolo, se hace uso de dicha clasificación en aras a conseguir una ponderación de los mismos. En este apartado se categorizan los factores de riesgo en base, no sólo, a las concentraciones de lípidos plasmáticos sino a una evaluación global del riesgo dependiente de los factores de riesgo.

Sin riesgo:

Situación deseable en la que la concentración de colesterol plasmático es inferior a 200 mg/dl, en estos casos, salvo que el paciente sea coronario, aunque existan factores de riesgo, no está establecido la intervención.

Riesgo ligero:

Individuos con concentraciones 200-300 mg/dl de colesterol plasmático total, sin otros factores de riesgo cardiovascular asociado. En estas circunstancias el riesgo de enfermedad cardiovascular empieza a aumentar de forma notable, pero en ausencia de factores de riesgo asociados la actitud debe ser relativamente conservadora.

Riesgo moderado:

Pacientes con concentración de colesterol plasmático total 200-300 mg/dl asociado a un factor de riesgo no-lipídico o una concentración c-HDL inferior a 35 mg/dl. La presencia del factor de riesgo ECV potencia el riesgo y requiere mayor atención sobre el individuo portador.

Alto riesgo:

La combinación de factores de riesgo es independiente y requiere una atención especial. Se considera que existe alto riesgo en las siguientes circunstancias:

- ✓ Concentración de colesterol plasmático >300 mg/dl
- ✓ Concentración de colesterol plasmático 200-300 mg/dl y dos o más factores de riesgo
- ✓ Individuos que han padecido accidente cardiovascular agudo independientemente de la concentración de colesterol actual.

Evaluación del riesgo multifactorial:

Existen múltiples ecuaciones pero en este protocolo, se propone la desarrollada por los investigadores del Frammingham Heart Study.. En ella se valora el riesgo de enfermedad coronaria en los 5 y 10 años siguientes, según el perfil de los principales factores de riesgo:

Según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis (EAS) y de Cardiología (ECS) y de la Guía de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia estaría justificado cuando el riesgo de sufrir un episodio coronario, calculado con la ecuación de Framingham, fuera superior al 10% en 5 años o al 20% en 10 años.

Otras guías de valoración del riesgo y de orientación terapéutica fijan umbrales de tratamiento más altos.

En la reciente modificación de Sheffield se considera indicado el tratamiento con estatinas cuando el riesgo es superior al 3% anual, es decir, al 15% en 5 años.

FASE IV: OBJETIVOS CLÍNICOS

El objetivo es siempre prevenir las manifestaciones clínicas y fundamentalmente la cardiopatía isquémica. Para ello se plantea la siguiente estrategia de actuación, siempre dirigida a la elección del mejor tratamiento en cada caso.

La acción terapéutica la vamos a dividir en dos campos: el preventivo, dirigido a la población general, y el específico, dirigido a los individuos portadores, de un trastorno del metabolismo lipídico. Dentro de este último, se diseña un tratamiento primario, para aquellos individuos que presentan alteración hiperlipémica, y otro secundario, para aquellos que ya han sufrido un episodio coronario.

Para los individuos de la **población general**, se debe mantener los niveles:
Ctotal: <200, cLDL: <130; TG <200 (mg/dl)

- ✓ Se recomienda hábitos de vida más saludable, eliminar los factores de riesgo modificables, fumar, beber (más de 30 gr al día) consumir grasa en exceso.
- ✓ Se establecerá un tratamiento adecuado (específico) en los individuos con niveles:

Ctotal: >200

cLDL: >150

TG: > 200 (mg/dl)

OBJETIVOS EN PREVENCIÓN PRIMARIA:

Sólo tratamiento dietético:

Con menos de 2 Factores de Riesgo asociado, se debe conseguir:

LDLc < 150 mg/dl

Con 2 o más factores de riesgo se debe conseguir:

LDLc < 130 mg/dl

Tratamiento farmacológico:

Con menos de 2 Factores de Riesgo:

LDLc inicial >190 mg/dl se debe conseguir LDLc <150 mg/dl

Con 2 o más Factores de Riesgo :

LDLc inicial >160 mg/dl se debe conseguir LDLc <130 mg/dl.

OBJETIVO EN PREVENCIÓN SECUNDARIA:

Sólo con tratamiento dietético (se debe conseguir):

Col total <190 mg/dl

TG <200 mg/dl

HDLc >35mg/dl en varones y 42 mg/dl en mujeres

Cociente cLDL/cHDL <5,0

Inicial de LDLc >100 mg/dl **a conseguir** ⇒ < 100 mg/dl

Se están introduciendo objetivos más ambiciosos en cuanto a colesterol total 155-175 mg/dl que han sido propuestos por la SEA y otros organismos.

Con tratamiento farmacológico:

LDLc inicial >130 mg/dl **a conseguir** ⇒ <100 mg/dl

El tratamiento se diseña en la siguiente fase según la estrategia siguiente.

FASE V: TRATAMIENTO

El tratamiento de las dislipemias, se basa en tres elementos fundamentales: el manejo de la dieta, fármacos y ejercicio físico. El empleo de uno u otra, de un solo fármaco o una combinación de los mismos, es el criterio que a continuación se detalla. El tratamiento que aquí se describe es para el tratamiento primario y secundario, ya que se ha explicado en la fase anterior que en atención preventiva no existe tratamiento como tal, sino una serie de recomendaciones en cuanto a hábitos y un seguimiento rutinario. Tanto en el tratamiento primario como en el secundario, además de las normas específicas e individualizadas que se determinarán según los objetivos establecidos para cada paciente, se deben dar normas de carácter general:

- ✓ Hábitos dietéticos
- ✓ Control de la hipertensión
- ✓ Control de la obesidad
- ✓ Control de la resistencia insulínica

EN TRATAMIENTO PRIMARIO:

La estrategia terapéutica general se clasifica como sigue:

	NO ACTUAR	DIETA	DIETA + FÁRMACOS
Colesterol total (mg/dl)	<200	200-250	>250
c-LDL(mg/dl)	<150	150-185	>185
Triglicéridos (mg/dl)	<200	200-300	>300

Con el criterio general obtenido en un primer contacto, se debe analizar para establecer de forma individualizada la intervención terapéutica, según la analítica realizada y el resultado de la evaluación de los factores de riesgo. La tabla siguiente es la que orienta, según los objetivos a conseguir, el tratamiento a pautar.

CASO		TRATAMIENTO
Ctotal <200 c-LDL < 130	Sin Factores de riesgo	Repetir en analítica de rutina Consejos dietéticos Recomendación de hábitos saludables
	Con factores de riesgo	Igual al anterior y actuación sobre los factores de riesgo
Ctotal 200-240 CLDL 130-160	Sin F. R. Sin antecedentes de CI	Repetir anualmente Consejos dietéticos Recomendar hábitos saludables
	Con F.R 2 ó más	Consejos dietéticos, evaluación clínica Antecedentes familiares Evaluación de causas secundarias
	Con antecedentes de CI	Realización de estudio genético
Ctotal > 240 LDLc >160	Igual al anterior (con F.R.)	Igual al anterior con F.R.
TG > 200	Sin FR	Reducir alcohol Acción sobre la dieta Aumentar actividad física
	Con FR	Igual que antes + fármacos
cHDL < 35		Dieta

DESCRIPCIÓN DE DIETA:

La dieta siempre debe individualizarse, teniendo en cuenta posibles patologías del paciente y fármacos de consumo habitual, obesidad, HTA...

En hipercolesterolemia

COMPOSICIÓN

NUTRIENTES	DIETA Fase I	Dieta Fase II
Energía total	Para alcanzar y mantener peso ideal	Para alcanzar y mantener peso ideal
Hidratos de carbono	45-50 %	45-50 %
Proteínas	12-16%	12-16%
Grasa Total	30-35%	<30%
Saturada	<10%	<7%
Monoinsturada	15-20%	15-20%
Poliinsaturada	<7%	<7%
Colesterol	<300 mg/día	<200 mg/día

En cuanto a la **fibra**, se ha demostrado en los últimos años, que produce descenso de la colesterolemia total que oscilan entre 4-10%, debido al descenso del LDLc, sin que se hayan observado cambios a nivel de HDLc y triglicéridos.

CLASIFICACIÓN POR GRUPO DE ALIMENTOS

GRUPO	RECOMENDABLES (todos los días)	MUY LIMITADOS	DESACONSEJADOS. (En pacientes con alto riesgo pueden tomar carácter de prohibidos)
Cereales	Pan, arroz, pastas, harinas cereales (pref. Integrales), galletas integrales	Pastas con huevo	Bollería comercial
Frutas, verduras y legumbres	Todas (legumbres especialmente)	Aguacate, aceitunas, patatas fritas (en aceite adecuado)	Patatas fritas comerciales.
Huevos, leche y derivados	Leche y yogurt desnatados, clara de huevo.	Queso fresco o con bajo contenido en grasa.	Leche entera, cremas, quesos muy grasos.

Pescado y marisco	Pescado blanco y azul. Atún en lata, marisco de concha.	Bacalao salado, sardinas en lata, calamares ² , marisco sin concha.	Huevas de pescados
Carnes y aves	Pollo y pavo sin piel, conejo.	Vaca, buey, ternera, cordero, cerdo y jamón. (partes magras)	Embutidos, bacon, hamburguesas, patés...
Aceites y grasas*	Aceite de oliva, girasol y maíz.	Margarinas vegetales	Mantequilla, manteca de cerdo, aceite de palma y coco.
Postres	Mermelada, miel, azúcar, repostería casera con leche descremada, sorbetes y frutos en almíbar.	Flan sin huevo, turrón, mazapán, dulces caseros.	Chocolates y pasteles, tartas comerciales.
Frutos secos*	Almendras, avellanas, castañas, nueces y dátiles.	Cacahuetes	Cacahuetes salados, y coco.
Especias y salsas	Sofritos, pimienta, mostaza, hierbas, vinagreta, ali-oli, caldos vegetales.	Mahonesa, bechamel	Salsas que contienen margarina, mantequilla y grasas animales.
Bebidas	Agua, zumos, infusiones, café, té.	Refrescos azucarados	Con chocolate y alto grado de alcohol.

En hipertrigliceridemia:

- ✓ Eliminar el consumo de alcohol
- ✓ Reducción del aporte de los hidratos de carbono simples y grasas saturadas
- ✓ Aumento de polisacáridos
- ✓ Aumento de ac. Grasos monoinsaturados
- ✓ Reducción de la ingesta calórica total
- ✓ Alcanzar y mantener el peso corporal ideal

Para subir HDL

Se debe recomendar el consumo de ac. Grasos monoinsaturados. El principal ac. Graso de este tipo, es el ácido oleico (C18:1w9), por cierto, gran conocido de la dieta mediterránea como aceite de oliva. No es un ácido graso esencial pero está presente en la mayor parte de los alimentos naturales tanto de origen vegetal como animal. La siguiente tabla muestra el porcentaje de ac. Grasos monoinsaturados de algunos alimentos :

² Según tipo de preparación culinaria

Alimento	%
Aceite de maiz	27
Aceite de oliva	80
Aceite de soja	30
Pescados	--
Carne de ternera	
Carne de cordero	58
Carne de cerdo	48
Carne de pollo	50
Mantequilla	39
Leche	36

Tiempo de reevaluación de la dieta: al menos 3 meses. Si los valores no se regularizan ni se consiguen los objetivos se aplica tratamiento farmacológico.

La dieta se emplea siempre como tratamiento de elección, cuando no se consiguen los objetivos previstos o bien cuando el riesgo de partida precisa la intervención farmacológica, ésta se hará desde el inicio del tratamiento.

ELECCIÓN DEL FÁRMACO:

Cuando se decide la administración de un fármaco,

Tipos de fármacos a utilizar:

Atendiendo a la vía metabólica en las que actúan podemos clasificarlos en los siguientes grupos:

1. Inhibición de la absorción de colesterol
2. Inhibición de la síntesis y degradación de VLDL
3. Inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo
4. Aumento de la captación de LDL por receptores hepáticos: bloqueo de la reabsorción intestinal de ácidos biliares; inhibición de la síntesis hepática de colesterol.
5. Inhibición de la oxidación de la LDL

FÁRMACOS MÁS UTILIZADOS

INHIBIDORES DE LA HmgCoA REDUCTASA:

1. Fármacos disponibles en la actualidad:

- Lovastina: 10-80 mg/día en una sola dosis (se considera como dosis bajas, medias y altas a las de 10, 20 y 40 mg/día respectivamente).
- Simvastatina: 5-40 mg al día en una sola dosis (se considera como dosis bajas, medias y altas las de 5, 10 y 20 mg/día respectivamente)
- Pravastatina: 10-40 mg al día en una sola dosis (rango de dosis similar al caso de Lovastatina)

2. Mecanismo de acción:

Inhiben la síntesis del colesterol mediante la inhibición competitiva y reversible de la enzima reguladora de la misma (HmgCoA reductasa). Esta inhibición frena la síntesis del colesterol pero no anula completamente la síntesis de otros intermediarios que se producen en la misma vía de la síntesis. Esto provoca una deplección parcial del colesterol hepático y un incremento compensador de la síntesis de receptores de LDL. La relación de equipotencia farmacológica de las dosis de estatinas es de simvastatina:lovastatina:pravastatina, 1:2:2.

3. Efectos biológicos:

- El aumento de la síntesis de receptores hepáticos de LDL produce una mayor captación de esa molécula y, en consecuencia un descenso de la concentración plasmática del colesterol total y c-LDL.
- La concentración de c-HDL suele aumentar ligeramente.

4. Forma de administración:

La dosis total diaria puede tomarse en una sola vez (preferiblemente por la noche) o dividida en dos tomas. En cualquier caso, la lovastatina es recomendable que se tome con las comidas, mientras la pravastatina es conveniente que se administre media o una hora antes de la ingesta. La Simvastatina no muestra interacción con los alimentos.

5. Interacciones:

No es conveniente su administración conjuntamente con ciclosporina, gemfibrocil, ac. Nicotínico o eritromicina, a causa del aumento de incidencia de miositis debida a la combinación. Su administración conjunta con anticoagulantes dicumarínicos puede aumentar el tiempo de protrombina de algunos pacientes.

6. Efectos secundarios:

El principal efecto secundario detectado ha sido la aparición de un síndrome miosítico reversible, en aproximadamente un 0,5 % de los pacientes. También han sido descritos diversos efectos gastrointestinales. En algunos pacientes se han observado aumentos transitorios de transaminasas y rash cutáneo. En la actualidad parece que los temores de que puedan inducir cataratas son infundados.

LOS FIBRATOS:

1. Fármacos disponibles en la actualidad:

Alufibrato	1g dos veces al día
Benzafibrato	200 mg tres veces al día
Benzafibrato retard	400 mg una vez al día 600 mg, tres veces al día
Binifibrato	1 g, dos veces al día
Clofibrato	300-600 mg tres veces al día
Etofibrato	100 mg, tres veces al día
Fenofibrato	250 mg, una vez al día
Fenofibrato retard	600 mg dos veces al día
Gemfibrozilo	

2. Mecanismos de acción:

Disminuye la síntesis de triglicéridos y aumenta la actividad de la lipoproteinlipasa.

3. Efectos biológicos:

- Descenso de la concentración plasmática de la VLDL y, en consecuencia, de los triglicéridos.
- Aumento de la concentración de c-HDL dependiente de la dosis
- Efecto variable sobre el cLDL, dependiendo de la enfermedad de base y del tipo de fibrato. En casos de hipertrigliceridemias graves con importantes descensos c-LDL este puede aumentar con el tratamiento.
- Descenso del fibrinógeno y de la fosfatasa alcalina.

4. Forma de administración:

Preferentemente tras las comidas. En las formas retard dosis única por la mañana.

5. Interacciones:

Los fibratos se unen a la albúmina por lo que pueden desplazar a otros fármacos. Potencia el efecto de los anticoagulantes orales por lo que hay que ajustar las dosis de los mismos cuando se asocian ambos tipos de fármacos. **En diabéticos pueden aparecer hipoglucemias** cuando se asocian clofibrato y sulfonilureas.

La asociación de fibratos con inhibidores de la HMGCoA reductasa puede potenciar los efectos inductores de miositis de ambos fármacos. En este momento está en estudio la asociación de estos fármacos por lo que mientras no se disponga de datos concluyentes es conveniente vigilar estrechamente a los pacientes en que se utiliza.

En pacientes con insuficiencia renal aumenta la vida media plasmática de estos fármacos por lo que puede ser conveniente reducir la dosis utilizadas.

6. Efectos secundarios:

Fundamentalmente presentan efectos gastrointestinales, principalmente náuseas y distensión.

Se han descrito casos de miositis y no se puede descartar un aumento de incidencia de litiasis biliar.

RESINAS DE INTERCAMBIO IÓNICO:

1. Fármacos disponibles en la actualidad

Colestiramina_: 8-24 g/día (en dos-tres tomas)

Colestipol: 10-30 g al día

Filicol: 6-24 g al día

2. Mecanismo de acción

Estos fármacos fijan de modo irreversible los ác. Biliares en la luz intestinal, impidiendo su reabsorción en el íleon y promoviendo su eliminación fecal. De esta manera se produce una interrupción parcial de la circulación enterohepática de los ácidos biliares y un incremento de la utilización hepática de colesterol para la síntesis de nuevas moléculas de ácidos biliares. Esto provoca deplección parcial del colesterol hepático e incrementos compensadores tanto de la síntesis de colesterol como de la síntesis de receptores de LDL.

3. Efectos Biológicos

El aumento de la síntesis de receptores hepáticos de LDL produce mayor captación de esta molécula y, en consecuencia, un descenso de la concentración plasmática de colesterol total y c-LDL.

4. Forma de administración

Suspendido en agua o zumo de fruta, preferentemente antes de la comida. Se aconseja comenzar con dosis bajas e ir incrementando paulatinamente para conseguir una mejor tolerancia al tratamiento

5. Interacciones:

Interfiere con la absorción de hierro, y ácido fólico, por lo que en niños es aconsejable administrar suplementos via oral. Altera la absorción de la tiroxina, digosina,

6. Efectos secundarios

Efectos gastrointestinales, principalmente de estreñimiento, distensión abdominal, aerofagia.

ÁCIDO NICOTÍNICO

1. Fármacos disponibles en la actualidad:

Ácido nicotínico: 1-2 g tres veces al día

2. Mecanismo de acción

Inhibe la degradación de triglicéridos en tejido adiposo (inhibición de la lipasa). Esto provoca una menor llegada de ácidos grasos libres al hígado y un descenso de la producción hepática de VLDL; en consecuencia, también disminuye la producción de LDL.

3. Efectos biológicos:

Importantes descensos de VLDL y LDL.

La concentración de cHDL suele aumentar de forma importante (incluso más de un 20%).

Se han descrito efectos inductores de la síntesis de prostaciclina e inhibidores de la síntesis de prostaglandinas.

Disminuye la concentración de Lp(a).

4. Forma de administración

La dosis total diaria debe ser de 1-2 g tres veces al día, siempre con las comidas. Por su efecto vasodilatador intenso, que provoca numerosos efectos secundarios, esta dosis debe conseguirse paulatinamente, iniciándose con 0,25 g tres veces al día e incrementándose poco a poco. Puede administrarse aspirina (250 mg/día) preventivamente para minimizar el efecto vasodilatador cutáneo.

5. Interacciones

No es conveniente su asociación con inhibidores de la HMGCoA reductasa, por su potenciación del desarrollo de miositis.

6. Efectos Secundarios

El principal efecto secundario es el de la vasodilatación cutánea. Otros efectos adversos son los relacionados con erupciones cutáneas, alteraciones gastrointestinales, hiperuricemia, hiperglucemia y disfunción hepática.

PROBUCOL

1. Fármacos disponibles en la actualidad

Probucol: 500 mg, dos veces al día

2. Mecanismo de acción

Aumenta la eliminación inespecífica de la LDL .

Se integra en la estructura de la LDL e interfiere con su oxidación.

3. Efectos biológicos

Provoca un moderado descenso de las concentraciones de LDL y de HDL.

Impide la oxidación de la LDL.

Reduce significativamente los xantomas

4. Forma de administración

Por vía oral, 500 mg dos veces al día.

5. Interacciones

No se han descrito

6. Efectos secundarios

Han sido descritos diversos efectos gastrointestinales. También han sido descritos alargamientos del Q-T que hacen que no esté indicado en pacientes con problemas de conducción.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO. FÁRMACOS DE ELECCIÓN

En la elección del fármaco se debe tener en cuenta:

1. Efectividad
2. Tolerancia
3. Efectos secundarios
4. Las resinas y los inhibidores de la HMGCoA-recuctasa deben ser los de primera elección ya que son los que mejor cumplen los criterios de efectividad y seguridad.
5. Una vez elegido el fármaco para un paciente, y demostrada su efectividad, no debe sustituirse.
6. Si un fármaco ofrece claras ventajas para un paciente, aunque no sea de los considerados de primera elección, debe utilizarse en lugar del recomendado.

RECOMENDACIONES FARMACOLÓGICAS

Hiperlipemias	Objetivo	Fármacos de primera elección
Hipercolesterolemia	Descenso de cLDL 10-15%	Resinas Dosis bajas de estatinas: (5 mg de simvastatina o 10mg/día de lovastatina o pravastatina). o Fibratos
	15-25 %	Resinas Dosis medias de estatinas (10 mg/día de simvastatina o 20 mg/día de lovastatina o pravastatina)

	>25%	Resinas
		Dosis altas de estatinas: 20 mg/día de simvastatina, o 40 mg/día de lovastatina o pravastatina)
		Fibratos
Hipertrigliceridemia		Fibratos
Hipertrigliceridemia mixta	Descenso de colesterol	Igual que las hipercolesterolemias
	Descenso de TG	Igual que las hipertrigliceridemias

Para la hipercolesterolemias refractarias al tratamiento sugerido se puede optar por combinar dosis altas de estatinas con resinas de intercambio iónico (iniciando con 4g /12h, y aumentando en acaso de ser necesario hasta 12 g/día.)

Para hipertrigliceridemia: los fibratos son el fármaco de elección debido a que además de bajar los TG suben el cHDL, además aumentan el tamaño de las partículas LDL, con lo que se reduce su efecto aterogénico.

“En trigliceridemia familiar combinada, no tienen el mismo efecto”.

TERAPIA COMBINADA:

Se recomienda su utilización cuando:

- ✓ Con un solo fármaco no se controla la hiperlipemia
- ✓ Cuando se intenta disminuir los efectos secundarios de cada uno de los fármacos utilizados, reduciendo la dosis de cada uno de ellos.

Combinaciones más utilizadas:

- (a) Resinas de intercambio iónico + fibratos
- (b) Resinas de intercambio iónico + ácido nicotínico
- (c) Resinas de intercambio iónico + inhibidores de la HMGCoA-reductasa
- (d) Inhibidores de la HMGCoA-reductasa + ác. Nicotínico

En las combinaciones que incluyen ac. Nicotínico, hay que ser cauto por las alteraciones hepáticas y metabólicas que causa este fármaco.

TRATAMIENTO SECUNDARIO

Se aplica en pacientes que ya han sufrido episodio coronario.

Se deben identificar y tratar todos los factores de riesgo excepto en aquellos casos en que la expectativa de vida sea muy limitada.

ACTUACIONES:

- ✓ Abandono total del consumo de tabaco
- ✓ Modificar la dieta según las pautas descritas en el apartado de dietas.
- ✓ Recomendar programa de ejercicio físico adecuado a edad y posibilidades físicas.
- ✓ Control de los factores de riesgo

Tratamiento conservador: Dieta

Este aspecto incluye también pérdida de peso si existe obesidad. Si en plazo máximo de 3 meses de tratamiento dietético no se consiguen los objetivos, se asociarán fármacos hipolipemiantes. En función del perfil lipémico inicial, podría valorarse la posibilidad de iniciar directamente el tratamiento de dieta más fármacos.

Tratamiento farmacológico

Se deben tratar los pacientes con una buena función miocárdica, y que no hayan conseguido los objetivos con el tratamiento dietético.

La selección de fármacos se hace con el mismo criterio que en prevención primaria, por lo que sirve todo lo establecido en el apartado anterior.

Merecen una especial atención cuando se pauta un tratamiento los pacientes:

Hipertensos: en estos pacientes, el tratamiento debe permitir:

- ✓ Protección de los órganos diana (corazón cerebro y riñón)
- ✓ Correcto mantenimiento de la actividad metabólica
- ✓ Preservar vasculatura
- ✓ Control tensional
- ✓ Selección de fármaco antihipertensivo adecuado (si es necesario)

Diabéticos:

- ✓ Control metabólico. Establecimiento de dieta y fármacos si es necesario. La dieta además de cumplir las normas de una dieta saludable debe:
 - **No aportar mas de 50% del contenido calórico en forma de hidratos de carbono.**

- **No consumir azúcares refinados**
- **Elegir, si se puede, las biguanidinas como ADO. Van muy bien en hipertrigliceridemia aunque deben evitarse en pacientes con alcoholismo, enfermedad hepática o renal, o insuficiencia cardíaca, por riesgo de padecer acidosis láctica.**

- ✓ Corrección de sobrepeso
- ✓ Abandono del hábito tabaquico
- ✓ Realizar ejercicio físico aeróbico. Según posibilidades.
- ✓ Detección y control de HTA
- ✓ Monitorización y corrección de las alteraciones lipídicas.

Obesidad:

La dieta debe ser :

1. Hipocalórica
2. Asegurar aporte correcto de nutrientes
3. Contribuir a reeducar al paciente en hábitos dietéticos

El cálculo del contenido calórico debe ser calculado de forma individualizada. En la mayor parte de los casos la dieta debe oscilar entre 1200-1500 kcal. Sólo se indican dietas cercanas a las 600 kcal en casos muy urgentes y deben realizarse bajo estricto control médico.

La dieta además de las recomendaciones generales expuestas antes, debe ser rigurosa en:

- ✓ Contener 55% de hidratos de carbono, preferentemente complejos y ricos en fibra .
- ✓ No más del 30% de grasas, siendo recomendable que 1/3 sea a expensas de poliinsaturados (pescados grasos) y otro 1/3 de monoinsaturados (aceite de oliva)
- ✓ 15% de su valor calórico debe ser en proteínas preferentemente de alto nivel biológico.
- ✓ Recomendable de 3-5 comidas al día

Por otro lado debe recomendarse:

- ✓ Ejercicio físico aeróbico
- ✓ Psicoterapia individual o grupal.

FASE VI: SEGUIMIENTO

Cuando el tratamiento es conservador, solo dieta, se debe evaluar cada 3-6 meses. Si la reevaluación es positiva, se continua hasta conseguir los objetivos, siempre que se esté progresando, al menos durante un año.

Cuando los objetivos no se consiguen, se intervendrá farmacológicamente. En este caso, también se llevará a cabo una reevaluación cada 3-6 meses hasta conseguir el perfil lipídico deseado. Si el tratamiento aplicado no es efectivo se cambiará la dosis y/o el fármaco, y se continua evaluando con la misma pauta, hasta conseguir una normalización del perfil lipídico.

En pacientes tratados con estatinas o fibratos hay que realizar trimestralmente durante el primer año determinaciones de transaminasas y CK (creatin-kinasa). Si las elevaciones de estas actividades enzimáticas son mantenidas o superan cinco veces los valores normales, o se acompañan de síntomas clínicos, la administración del fármaco debe interrumpirse.

Si durante el primer año el control ha sido normal, se puede espaciar el control semestral o anualmente.

Una vez conseguidos los objetivos, se mantendrá de la forma más rigurosa posible, el tratamiento propuesto.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA REFERENCIADA EN EL TEXTO:

1. C. RA, et al; Report of the expert panel on population strategies for blood cholesterol reduction. A statement from the national cholesterol education program. Nat. Heart., Lung ad Blood Institute, National Institutes of Health. Circulation 1991; 83:2154-2232
2. ERNST E, RESCH KL; Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a metaanalysis ad review of the literature. Ann Intern Med 1993; 118;956-963.
3. FUSTER V., BADIMON L, et al; The pathogenesis of coronay artery diasease ad the acute coronay syndromes. N. Engl J. Med 1992; 326:242-250, 310-318.
4. KANNEL. WB, Gordon T., et al; The Framingham study. An Electrocardiographic left ventricular hypertrophy ad risk of coronary heart disease Intern Med 1970; 72:813-822
5. KANNEL WB: CHD risk factors: A Framingham study update. Hosp Pract 1990; 15:119-30
6. LEAVY D, GARRISON RJ, et al; Prognostic implications of echocardiography determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N. Engl J Med 1990; 322:1561-1566.
7. LAVIE CJ, MILANI RV; Effects of cardiac rehabilitation, exercise training, ad weight reduction on exercise capacity, coronay risk factors, behavioral characteristics, ad quality of life in obese coronay patients. Am J Cardiol 1997; 79:397-401.
8. MEADE TW, MELLOWS S, et al; Haemostatic function ad ischaemic heart disease; principal results of the Northwick Park Heart Study. Lancet 1986; 533-537.
9. THE FIFTH REPORT OF THE JOIN NATIONAL COMITTEE ON DETECTION ,Evaluation ad Treatment of high Blood Pressure (JNC V). Arch Int Med 1993; 153:154-183.
10. VOGEL Ra, et al; Effect of a single high-fatmeal on endotelial function in healthy subjects. Am J. Cardiol 1997; 79:350-354.

11. WILLIAMS PT; Relationship of distance run per week to coronary heart disease risk factors in 8283 male runners. Arc Int Med 1997 157:191-198
12. KAFONEK SD: Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular risk reduction. Drugs 1994;47 (suppl2):16-24

LIBROS CONSULTADOS:

1. ASCASO J. F.; LO FUNDAMENTAL EN HIPERLIPOPROTEINEMIAS. Ed. DOYMA (Documentación UNED)
2. CARMENA R.; HIPERLIPOPROTEINEMIAS, Clínica y Tratamiento 2ª ed. 1990.
3. CERVERA P., CLAPES J. y RIGOLFAS R.. ALIMENTACIÓN Y DIETOTERAPIA. 2ª ed. 1993.
4. DE OYA M. y GARCÉS C.; METABOLISMO LIPÍDICO. Fundación Jimenez Díaz. 1997
5. ENTRALA BUENO; MANUAL DE DIETÉTICA. Grupo Aula Médica. 1994.
6. MARQUEZ Urbano. DATOS ESENCIALES EN MEDICINA. Ed. Farmagnosis. S. A. 1987
7. PINTÓ SALA X.; DISLIPEMIAS Y RIESGO CARDIOVASCULAR. Bases para la práctica clínica. Ed. Mayo S. A. 1997.
8. ROJAS HIDALGO E.; DIETÉTICA. Principios y aplicaciones. Ed. JARPYO. 1985

REVISTAS Y ARTÍCULOS:

1. APPEL S. and DINGEMANSE Jasper.; CLINICAL PHARMACOKINETICS OF FLUVASTATIN WITH REFERENCE TO OTHER HMGCoA REDUCTASE INHIBITORS; Drugs of Today Vol 32, nº 1, 1996
2. BLUM B.; COMPARISON OF PROPERTIES OF FOUR INHIBITORS OF 3-HYDROXY-3-METHYLGLUTARIL-COENZYME A REDUCTASE; American Journal of Cardiology 1994, Vol 73 3D-11D

3. BLUM B.; CLINICAL STUDIES OF FLUVASTATIN: Drugs of Today Vol 32, No1, 1996.
4. CORSINI et al.; PRECLINICAL STUDIES OF FLUVASTATIN; Drugs of Today Vol 32, nº 1, 1996.
5. DAVID T. NASH, MD "Alcanzar los objetivos del "NCEP) sobre colesterol en la práctica clínica: Comparación de lovastatina y fluvastatina en la prevención primaria." Translation of: Am-J-Cardiol 1996, VOL: 78 (suppl. 6ª), p:26-31..
6. GREG L. POLSKER and WAGSTAFF A.J.; FLUVASTATINA A REVIEW OF ITS PHARMACOLOGY AD USE IN THE MANAGEMENT OF HYPERCHOLESTEROLAEMIA.; Drugs 1996 Mar, 51 (3) 433-459.
7. HERD J. A., BALLANTYNE C. M.; THE EFFECT OF FLUVASTATIN ON CORONARY ATHEROSCLEROSIS LIPOPROTEIN AND CORONARY ATHEROSCLEROSIS STUDY (LCAS).
8. KALEVI PYORALA MD, et al. "La Reducción del colesterol con simvastatina mejora el pronóstico de los pacientes diabéticos con C.I." Diabetes Care 1997; 20 (4): 614-9. MARION J. FRANZ et al. Nutrition Principles for the management of diabetes and related complications. 1994. Technical review (Documentación UNED)
9. K. R.H., and F. J.J.; EFFICACY AND SAFETY OF FLUVASTATIN IN PATIENTS WITH NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS AND HYPERLIPIDEMIA; PRELIMINARY REPORT; American Journal of Cardiology 1994, Vol. 73, 39D-41D
10. K. R.H., and F. J.J.; EFFICACY AND SAFETY OF FLUVASTATIN IN PATIENTS WITH NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS AND HYPERLIPIDEMIA; PRELIMINARY REPORT; American Journal of Cardiology 1994, Vol. 96, (Suppl 6A), 69S-78S
11. MARCUS; PAPEL DE LOS INHIBIDORES DE LA HMGC_oA EN EL TRATAMIENTO DE LA DISLIPIDEMIA.; Cardiovascular Febrero 1997, Vol 18 nº2, 57-65.
12. NASH T.; MEETING NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION GOALS IN CLINICAL PRACTICE-A COMPARISON OF LOVASTATIN AND FLUVASTATIN IN PRIMARY PREVENTION; The American Journal of Cardiology, Vol. 78 (6ª Sep. 26, 1996.
13. RUBIÉS-PRAT J. y PEDRO-BOTET J. ; LA HIPERTRIGLICERIDEMIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR . Clínica e investigación arteriosclerosis. Vol 9, Nº 3, jul-sep 1997.

14. S. H. T. et al.; PHARMACOKINETIC OF FLUVASTATIN AD SPECIFIC DRUG INTERACTIONS; American Journal of Hypertension 1993, vol. 6, (Suppl.), p. 37S-382S.

15. SCHULTE K. L. y BEIL S.; EFICACIA Y TOLERABILIDAD DE LA FLUVSTATINA Y LA SIMVASTATINA EN PACIENTES HIPERCOLESTEROLEMICOS. COMPARACIÓN A DOBLE CIEGO Y ALEATORIZADA DE GRUPOS PARALELOS.; Clin. Drugs Invest. 1996 Sept, 12 (3), 119-126.

OTROS DOCUMENTOS

16. FLUVASTATINA HA DEMOSTRADO DISMINUIR LA PROGRESIÓN DE ATEROSCLEROSIS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA Y NIVELES DE C-LDL DE LEVE A MODERADO.; Número de Resumen, 3496

17. DOCUMENTOS DE CONSENSO. Clínica e Inv. En arteriosclerosis. Vol 6, Nº 2, abril-junio 1994 (Doc. UNED).

18. Nutrition Recommendations ad Principles for People With Diabetes Mellitus. Diabetes Care, vol 17, nº 5, May 1994 (Documentación UNED)