ISSN: 0214-9168

Volumen 29, Extraordinario 2 Septiembre 2017

Clínica e Investigación en Arteriosclerosis

Publicación Oficial

Sociedad Española de Arteriosclerosis

Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis

Dislipemia aterogénica, 2017

Coordinador

J. Millán Núñez-Cortés

Incluida en MEDLINE/PubMed

PubMed

http:/www.elsevier.es/arterio

Clínica e Investigación en
ARTERIOSCLEROSIS

Volumen 29, Extraordinario 2

Septiembre 2017

Sumario

Dislipemia aterogénica, 2017

Coordinador: *J. Millán Núñez-Cortés*

Presentación 1
J. Millán Núñez-Cortés, en nombre del Grupo de Trabajo de Dislipemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis

Atherogenic dyslipidaemia: the importance of its management in high risk patients 2
C. Aguiar

Enfermedad vascular subclínica en pacientes con dislipemia aterogénica 9
J. Millán Núñez-Cortés, A. Zamora y X. Pintó, en nombre del Grupo de Trabajo de Dislipemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis y del grupo de expertos consultados asistentes al workshop

Dislipemia aterogénica en las guías de práctica clínica de lípidos. ¿Una asignatura pendiente? 19
A. Brea y A. Díaz, en nombre del Grupo de Trabajo de Dislipemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis y del grupo de expertos consultados asistentes al workshop

Factores de riesgo asociados a la dislipemia aterogénica 28
T. Mantilla, A. Hernández-Mijares y J.F. Ascaso, en nombre del Grupo de Trabajo de Dislipemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis y del grupo de expertos consultados asistentes al workshop

Fibratos y protección vascular 33
J. Pedro-Botet y M. Blasco, en nombre del Grupo de Trabajo de Dislipemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis y del grupo de expertos consultados asistentes al workshop

Este suplemento ha sido patrocinado por Mylan.

Elsevier y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.

Clin Invest Arterioscl. 2017;29**(Supl 2)**:1

Sociedad Española de Arteriosclerosis

Clínica e Investigación en
ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio

Presentación

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de carga de enfermedad en los países desarrollados y en desarrollo, principalmente como resultado de la escalada de pandemia de obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico. En tales estados de insulinorresistencia, la dislipemia aterogénica es un factor de riesgo clave, que contribuye al riesgo vascular residual. A consecuencia del objeto de reducir el riesgo cardiovascular residual es preciso abordar esta situación, que se caracteriza por el aumento de triglicéridos y el descenso de lipoproteínas de alta densidad (HDL), junto a partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas, con cLDL normal o ligeramente elevado.

Las principales guías de práctica clínica y los documentos de expertos reconocen la relevancia de la dislipemia aterogénica como un disbalance entre lipoproteínas proaterogénicas, que contienen apoB (como es el caso de las LDL, las lipoproteínas ricas en triglicéridos y las lipoproteínas remanentes) y las lipoproteínas antiaterogénicas que contienen apoAI (como las HDL).

Los grandes estudios epidemiológicos han evidenciado que las lipoproteínas ricas en triglicéridos, particularmente las lipoproteínas remanentes, de las que la concentración plasmática de triglicéridos es un marcador, son aterogénicas y constituyen un factor de riesgo independiente asociado a la mortalidad cardiovascular y a la mortalidad por cualquier causa.

Por otra parte, el descenso de HDL constituye, asimismo, un importante factor de riesgo, lo que se ha empleado para sugerir su inclusión en el cálculo individual de riesgo. Sin embargo, su cuantificación ha resultado ser solo un mediocre marcador subrogado de riesgo. En consecuencia, también se ha sugerido que puede resultar muy importante la funcionalidad de la molécula, y que podría estar comprometida en los pacientes de alto riesgo.

El aumento de los triglicéridos junto al descenso de HDL, que frecuentemente van unidos actuando de manera sinérgica, pueden ser responsables del riesgo residual, sobre todo en aquellos con cLDL controlado. Pero, a pesar de ser un potente contribuyente al riesgo residual, el tratamiento de la dislipemia aterogénica es insuficiente.

En el momento actual, y al margen de la imprescindible modificación del estilo de vida, el tratamiento más plausible para reducir el riesgo vascular residual dependiente de la existencia de una dislipemia aterogénica es un agonista de los receptores activados por factores de proliferación peroxisomal alfa —PPARalfa— (fibrato), y para el caso de que el enfermo precise una estatina por su riesgo elevado o por su nivel de colesterol, específicamente fenofibrato.

En consecuencia, y con respecto a la dislipemia aterogénica, las prioridades se centran en considerar la dislipemia aterogénica como un factor determinante en pacientes con alto riesgo de origen cardiometabólico (con o sin diabetes u otras circunstancias asociadas) y abordarla de acuerdo con recomendaciones y guías, que permitan optimizar el tratamiento no farmacológico, y establecer el tratamiento farmacológico fundamentado en las mayores y mejores evidencias científicas.

De alguno de estos temas se han ocupado los expertos durante el "Día de la Dislipemia Aterogénica", que anualmente acude a la cita científica, organizado desde el Grupo de Trabajo de Dislipemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), y con el impulso de Mylan. Los trabajos presentados en la Jornada, que han sido compartidos en forma de *workshops* por numerosos expertos nacionales, se publican en el presente suplemento de Clínica e Investigación en Arteriosclerosis, gracias al esfuerzo compartido de los asistentes, el comité científico del grupo de la SEA y el patrocinador.

Jesús Millán Núñez-Cortés
En nombre del Grupo de Trabajo de Dislipemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis

0214-9168/ © 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Clin Invest Arterioscl. 2017;29**(Supl 2)**:2-8

Sociedad Española de Arteriosclerosis

Clínica e Investigación en ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio

Atherogenic dyslipidaemia: the importance of its management in high risk patients

Carlos Aguiar

Serviço de Cardiologia, Hospital Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Carnaxide, Portugal

KEYWORDS
Atherogenic dyslipidaemia;
Fenofibrato;
Triglycerides;
Statin

Abstract
Low-density lipoproteins (LDL) are the most important atherogenic particles. Statins are first line treatment for LDL lowering. Statins reduce the risk of atherosclerotic cardiovascular disease (CVD), but statin-treated patients may still be at risk of adverse CVD outcomes, even if LDL cholesterol (LDL-c) target levels are attained. A growing number of persons have mildly to moderately elevated triglyceride (TG) levels, often associated with insulin resistance or type 2 diabetes mellitus (T2DM). In this circumstance, the cholesterol present in TG-rich remnant particles contributes to atherogenesis and aggravates CVD risk beyond what would be expected from the LDL-c level. Lowering TG levels by adding fenofibrate to statin therapy has been shown to reduce the incidence of major CVD events in selected T2DM patients. This review explains and explores the role of managing atherogenic dyslipidaemia in individuals with high CVD risk.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

PALABRAS CLAVE
Dislipemia aterogénica;
Fenofibrato;
Triglicéridos;
Estatina

Dislipemia aterogénica: la importancia de su tratamiento en pacientes de alto riesgo

Resumen
Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son las partículas aterogénicas más importantes. Las estatinas son el tratamiento de primera línea para descender las LDL. Si bien las estatinas reducen el riego de enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica, los pacientes tratados con estatinas pueden permanecer en riesgo de resultados cardiovasculares (CV) adversos, incluso si se han alcanzado los valores objetivo de colesterol unido a LDL (cLDL). Un número creciente de personas presentan valores de triglicéridos (TG) de mediana a moderadamente elevados, a menudo asociados con resistencia a la insulina o diabetes tipo 2 (DMT2). En esta circunstancia, el colesterol presente en las partículas remanentes ricas en TG contribuye a la aterogénesis y agrava el riesgo de ECV más allá de lo que se podría esperar a partir del valor de cLDL. Se ha demostrado que el descenso de los valores de TG mediante la adición de fenofibrato a la terapia con estatina reduce la incidencia de acontecimientos CV mayores en pacientes con DMT2 seleccionados. Esta revisión describe y explora el papel del tratamiento de la dislipemia aterogénica en individuos con alto riesgo de ECV.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

E-mail: ctaguiar@gmail.com

0214-9168/ © 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is responsible for the loss of many years of life.[1] On average, the life expectancy of a sixty-year old man is reduced by 9.2 years if he has a history of myocardial infarction (MI), and 12 years if he has a history of stroke; for a sixty-year old woman, life expectancy is reduced by 11.6 years and 9.8 years, respectively.

Yet, CVD is strongly avoidable. The INTERHEART study showed that nine easily measured and potentially modifiable risk factors (smoking, exercise, fruit and vegetables, alcohol, hypertension, diabetes, abdominal obesity, psychosocial, high apolipoprotein B100 (ApoB)/apolipoprotein A1 (ApoA1) ratio) account for an over 90% of the risk of an initial MI.[2] The relative importance of each risk factor depends on the combination of its prevalence and the strength of its association with MI, and can be expressed by the population-attributable risk (PAR), which measures the proportion of MI among those who have the risk factor which would be eliminated if the risk factor was removed. Of the nine risk factors, dyslipidaemia accounted for approximately half the PAR.

Nevertheless, risk factor control is inadequate in a large majority of coronary patients, despite high reported use of medications.[3] Of the 7,998 coronary patients from 24 countries participating in EUROASPIRE IV, 85.7% were on statin therapy, but only 22% men and 17% women had LDL-c below 70 mg/dL.

Barriers to optimal prevention

Many individuals are unaware of their (very) high risk for cardiovascular disease

The VIVA study —an observational, cross-sectional study conducted between March and May 2011, using a planned representative sample of the adult population resident in Mainland Portugal— showed that 43.3% of the individuals in the high CVD risk category were asymptomatic, non-diabetic and in primary prevention.[4] These are often middle-aged persons unaware of their risk, which is high due to the presence of multiple risk factors, although none markedly elevated; since they feel rather healthy, they do not routinely visit a family physician. A typical individual filling this description is the one presenting abdominal obesity.

Physicians often underestimate cardiovascular disease risk based on perception

A cross-sectional survey of 2,056 physicians from 11 countries showed that only 48% of respondents reported regular use of CVD risk scores to tailor preventive treatment in a case scenario involving a hypothetical patient at intermediate risk.[5] For this case scenario, the disagreement between physician-rated CVD risk and that estimated using Framingham Risk Scores (FRS) was 41%. Cardiologists considered this hypothetical case to be of low risk more frequently (39%) than did endocrinologists (21%) or family physicians (29%).

Most of myocardial infarctions occur in individuals classified as low or moderate cardiovascular disease risk

In a study of 1,267 non-diabetic patients without prior vascular disease, presenting with a first MI, the 10-year FRS was calculated for each patient using their admission demographics and fasting lipid levels.[6] FRS inadequately predicted cardiac risk in the young patients: 63.0% of patients under 40 years of age were classified as low risk (10-year risk for cardiac events < 10%); the proportion of low risk patients was 29.3% for age 40 to 64 years, and 14.2% for age 65 years or higher. A couple of reasons help understand this finding. First, while the majority of people of a relatively younger age are defined as low risk using existing risk scores, a low short-term risk in younger subjects may not reflect their true lifetime risk. Second, the prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is underestimated, and a significant number of individuals presenting to hospital with a MI are newly diagnosed with this condition.

Risk estimation scores are not accurate

Although aetiologically important, risk factors such as serum cholesterol and blood pressure are poor predictors of future CVD events.[7] There is considerable overlap of risk factor levels between patients who die from ischaemic heart disease (IHD) or stroke and those who die from other causes. The serum cholesterol cutoff level that defines the 5% of individuals with the highest levels identifies only 15% of all deaths from IHD. The diastolic blood pressure cutoff level that defines the 5% of individuals with the highest levels identifies only 13% of all deaths from IHD and 24% of all deaths from stroke. The screening performance of CVD risk factors in combination is little better.

The ideal CVD risk estimation tool has yet to be established. Considerable heterogeneity is found among the contemporary risk equations: minimum patient age varies between 30-45 years; some allow treated blood pressure (e.g. FRS); some require a non-fasting lipid profile (e.g. JBS3); some include diabetes (e.g. Framingham CVD, QRISK2); some quantify smoking (e.g. QRISK2); the outcome measured varies from only fatal events to all events, and from only IHD events to any CVD event; some include novel variables (e.g. rheumatoid arthritis, deprivation score).

In selected individuals, evaluation of the atherosclerotic burden using non-invasive imaging methods, such as the coronary artery calcium score, improves the predictive accuracy of the conventional risk estimation scores. This approach may be applied in individuals with calculated CVD risks near decisional thresholds.[8]

Compliance with drug therapy is low in secondary prevention

The TRANSLATE-ACS registry enrolled 7,955 patients with an acute MI, admitted between 2010 and 2012 in 216 USA hospitals, to characterize persistence with secondary prevention medication (aspirin, $P2Y_{12}$ inhibitors, β-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers, and statins) from discharge to six months post-MI.[9] Overall, 31% patients stopped taking at least one

medication by six months. Side effects and physician instruction were the most common reasons for discontinuation (57%). Persistence was higher if provider explained reasons and side effects for each medication, and if a cardiologist was visited within six weeks after hospitalization.

Low compliance with statins and β-blockers after acute MI is associated with shorter long-term survival.[10] These benefits on life expectancy appear to be class-specific, suggesting that they are mediated by drug effects and do not merely reflect an epiphenomenon of "healthy adherer" behavioral attributes.

Patients often decide to discontinue medications because of negative news stories

Our society is increasingly exposed to numerous and disparate sources of health information. The way health stories are covered by the lay media has an impact on healthcare related behavior.

Media exposure during the early period following initiation of statin therapy may play a role in the patients' attitude towards statin therapy and thus the decision to discontinue or continue treatment.[11,12] Between 1995 and 2010, 674,900 individuals with age ≥ 40 years were initiated on statin therapy in Denmark. During this period, there were a total of 1,931 statin-related news stories published in Danish newspaper and magazine articles, Danish radio and television stations, and Danish websites and news bureau feeds. One hundred and ten were graded as negative, 1,090 as neutral, and 731 as positive statin-related news stories. Negative statin-related news stories increased early discontinuation (defined as no second dispense of the drug during the six months following the first dispense) of both the statin and the antihypertensive medication. On the contrary, positive statin-related news stories reduced early statin discontinuation. Furthermore, negative statin-related news stories were associated with increased risk of MI and death from CVD.

Cardiovascular disease prevention requires a multifactorial approach

The medications used to treat one CVD risk factor may have an adverse effect on another risk factor, thus compromising the ultimate goal of treatment, which is to prevent CVD rather than to simply correct each risk factor individually.

In the ASCOT study, a total of 19,257 primary prevention hypertensive patients at high CVD risk were randomized to an amlodipine-based regimen or an atenolol-based regimen. Of these, 10,305 subjects with total cholesterol ≤ 253 mg/dL and not on lipid-lowering therapy were further randomized to atorvastatin or placebo. Notably, the relative risk reduction in the primary endpoint of non-fatal MI or fatal IHD with atorvastatin allocation was significantly greater among those allocated the amlodipine-based regimen (53% reduction, $P < 0.0001$) than among those allocated atenolol-based treatment (16% reduction, P = not significant).[13] There were no apparent differences between the amlodipine-based and atenolol-based regimens in the extent to which total cholesterol and Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) were lowered by atorvastatin. However, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) increased in the amlodipine-based group of patients, and decreased in the atenolol-based group. Furthermore, serum triglyceride (TG) levels fell throughout the trial among those patients assigned amlodipine-based therapy, but not among those in the atenolol-based group. These differential changes on HDL-c and TG, in addition to the possible anti-atherosclerotic properties of dihydropyridines (and the pleiotropic effects of angiotensin-converting enzyme inhibition, which was allowed as add-on therapy for blood pressure control in the amlodipine-based group), may explain the observation described above. Ultimately, the ASCOT study suggests that two patients taking the same dose of a specific statin, and having identical LDL-c levels, may not derive the same CVD risk reduction.

Atherogenic dyslipidaemia

What is it and how common is it?

Atherogenic dyslipidaemia (AD) is characterized by increased levels of total TG and very-low-density lipoprotein (VLDL) TG, decreased levels of HDL-c, as well as levels of LDL-c that are normal or moderately increased.[14] The LDL particles in AD are smaller and more dense, and have an increased atherogenic potential; small, dense HDL particles also occur.

AD is a highly prevalent condition, even in statin-treated patients, yet AD is generally under treated and under controlled.[15,16] The prevalence of AD was reported in the DYSlipidemia International Study, which was conducted on 22,063 statin-treated outpatients in Europe and Canada, and showed that elevated TGs and low HDL-c levels were persistent in 38.8% and 26.4% of these patients, respectively. These lipid abnormalities are particularly common in diabetic patients: 44.5% had elevated TG and 29.9% had low HDL-c levels.

Is it a clinically relevant issue?

The pathophysiology of acute coronary syndromes (ACS) is changing.[17] Statin use is on the rise, and together with other preventive measures statins have modified the atherosclerotic disease. Indeed, plaques obtained from more recent patients with symptomatic carotid artery disease reveal significantly more fibrous, non-inflammatory characteristics ("stable" plaques). Plaque rupture has declined as a cause of ACS, while superficial erosion appears on the rise. The clinical presentation of ACS is shifting from ST-elevation MI to non-ST elevation ACS, at the same time as stroke incidence and case fatality are declining. Finally, the risk profile and demographics of ACS patients are shifting worldwide: the burden of ACS is now global; younger age, female gender, obesity, insulin resistance, T2DM, high TG, low HDL-c, and less LDL excess are now more common features of ACS patients. Interventions that target TG-rich lipoproteins, HDL function, and inflammation have the potential to address the contemporary individual who remains vulnerable to ACS despite LDL-c reduction based on statin therapy.

The pathophysiology of AD is intricately linked to insulin resistance and elevated TG levels.[18] In adipose tissue, insulin resistance impairs the inhibition of TG hydrolysis and causes the release of an increased amount of free fatty acids (FFA); in the liver, together with increased flux of FFA, insulin resistance causes an increased production of TG and secretion of

VLDL particles. In the presence of hypertriglyceridaemia, cholesteryl ester transfer protein (CETP) promotes the transfer of TG from TG-rich VLDL to LDL and HDL particles and, reciprocally, cholesteryl esters are transferred from the two latter particles to the VLDL. Hepatic lipase, whose activity is increased in insulin resistance states, hydrolyses the TG-enriched LDL particles, leading to small, dense, cholesterol-depleted LDL particles. Likewise, hydrolysis of the TG-enriched HDL particles leads to small, dense HDL3 particles, and an increased release of free ApoA1.

Mild to moderately elevated TG levels become hazardous by three mechanisms.[19] First, the VLDL particles that have lost TG in exchange for cholesteryl esters, are sufficiently small to enter the intima, they are more easily trapped in the intima than LDL, and because these remnant particles contain cholesterol, they are an additional source of cholesterol (beyond LDL) for atherogenesis (Fig. 1). The cholesterol content of TG-rich lipoproteins is referred to as remnant cholesterol. Second, the small dense LDL particles are more susceptible to oxidation and hence to generate atheroma, since LDL modification is critical for the atherogenicity of LDL. Third, oxidation of the fatty acids belonging to the TG present in small dense LDL and in the TG-rich lipoprotein remnants, generates products that modify ApoB, which becomes recognizable by macrophage scavenger receptors.

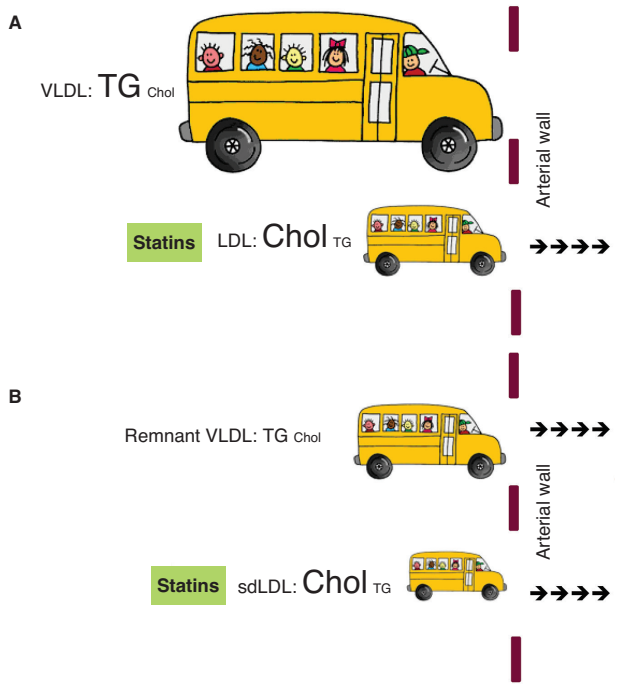


Figure 1 A simplistic explanation on the role of triglycerides (TG) in cardiovascular disease (CVD). TG can be degraded by most cells, but cholesterol cannot. Indeed, cholesterol not TG accumulates in intimal foam cells and in atherosclerotic plaques, and remnant lipoproteins just like low-density lipoproteins (LDL) are sufficiently small to enter the intima. Lipids circulate in lipoprotein particles, and particle size is a major determinant of the particle's capacity to promote the atherosclerotic lesion, which is the substrate for CVD. A) When TG levels are normal, very-low-density lipoproteins (VLDL) particles are too big to enter the intima. Although some cholesterol is present in the VLDL particles, only the cholesterol present in the LDL particles can contribute to atherogenesis. In such conditions, it seems intuitive that LDL-cholesterol lowering through statin therapy is sufficient to control the part of the CVD risk that is attributable to lipids. B) When TG are mildly or moderately increased, other ApoB-containing lipoproteins, beyond LDL, acquire atherogenic activity. Remnant VLDL particles enriched in cholesterol are sufficiently small to enter the intima. In such conditions, statins will have less cholesterol-lowering effects because they have a smaller effect on VLDL than on LDL. Chol, cholesterol; sdLDL, small dense LDL.

Non-HDL-c, which is easily calculated by subtracting the HDL-c level from the total cholesterol level, is a more comprehensive measure of the cholesterol in all the lipoprotein particles that can enter the intima, and not just the LDL particles.[14] Non-HDL-c may be a better marker of CVD risk than LDL-c in patients with high TG and T2DM, metabolic syndrome or chronic kidney disease. Non-HDL-c should be used as a target for treatment of residual CVD risk in patients with AD. In a given person, the goal for non-HDL-c is to not exceed 30 mg/dL above the LDL-c goal recommended for the person's CVD risk category.

The importance of reaching the non-HDL-c target was demonstrated by a meta-analysis on individual patient data from 62,154 statin-treated patients in eight large randomized statin trials.[20] Compared with patients reaching both the LDL-c and non-HDL-c target (set at 100 mg/dL and 130 mg/dL, respectively), patients reaching the LDL-c target but not the non-HDL-c target had a 32% increased risk of major CVD events. On the other hand, patients reaching only the non-HDL-c target (but not the LDL-c target) had similar risk of major CVD events as for those who achieved target levels for both LDL-c and non-HDL-c.

Non-HDL-c is emerging as a major target for the management of CVD risk. Several scientific societies and guidelines acknowledge the advantages of non-HDL-c as a target for clinical intervention.[21-24] Non-HDL-c is viewed as a secondary treatment target by some, while others recommend it for the primary treatment target (replacing LDL-c) or as a co-primary target.

How should we treat the atherogenic dyslipidaemia -related residual cardiovascular disease risk?

LDL-c lowering with statins remains the backbone treatment for reducing the dyslipidaemia-related CVD risk.[25] A meta-analysis conducted on individual patient data from randomized trials showed that statin treatment reduces the risk of a major vascular event by 21% per 1 mmol/L (39 mg/dL) of LDL-c reduction; for the same LDL-c reduction, vascular mortality is decreased by 12% and coronary deaths by 20%.

Fenofibrate is a peroxisomal proliferator-activated receptor alpha (PPARα) agonist that exerts a range of lipid-modifying effects, due to changes in the expression of genes that modify lipid metabolism.[26] Fenofibrate upregulates ApoA5 synthesis and down-regulates ApoC3, thereby increasing lipolysis and plasma clearance of TG-rich lipoproteins; fenofibrate also decreases the availability of FFA, which inhibits the formation of TGs and VLDL. Furthermore, fenofibrate increases the synthesis of ApoA1 and ApoA2, the major proteins in HDL; it decreases CETP activity, thereby increasing HDL-c levels; and increases scavenger receptors class B1 expression, which helps mediate cholesterol efflux from macrophages. Finally, fenofibrate causes a shift in the phenotype

of LDL particles from the small and dense to the larger, more buoyant LDL particles, which are easily cleared and less likely to become oxidized.

The combination of fenofibrate with a statin generally leads to a significant improvement in all lipid parameters. In the SAFARI study, fenofibrate-simvastatin treatment increased HDL-c and ApoA1 levels, reduced levels of total cholesterol, LDL-c, TG, non-HDL-c and ApoB, and improved the LDL subclass pattern *versus* baseline and simvastatin monotherapy.[27]

The clinical benefits of fenofibrate-statin combination therapy in patients with AD are supported by data from the ACCORD Lipid trial (Fig. 2).[28,29] The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) study was designed to test the effect of intensive treatment of blood glucose and either blood pressure or plasma lipids on CVD outcomes in 10,251 patients with T2DM at high risk for CVD. A subgroup of 5,518 patients were enrolled in the ACCORD Lipid trial, and randomized to receive either fenofibrate or placebo, which were masked and begun one month after starting open-label simvastatin. Patients who had a TG level in the highest third (≥ 204 mg/dL) and an HDL-c level in the lowest third (≤ 34 mg/dL) at baseline were considered as the AD subgroup for a prespecified analysis. In patients treated with simvastatin alone, the rate of cardiovascular (CV) death, MI or stroke (primary endpoint) was 70% higher in the presence of AD. Compared with simvastatin monotherapy, a 31% risk-rate reduction in CV death, MI or stroke was obtained with fenofibrate-simvastatin therapy in patients with AD (NNT [number needed to treat] for 5 years to prevent 1 event = 20), and the reductions in both major coronary events (coronary death, non-fatal MI or unstable angina) and CV mortality were also significant in these patients. In a post-hoc analysis of patients on statin at baseline who had reached target LDL-c levels (< 100 mg/dL) but failed to reach target non-HDL-c levels (≥ 130 mg/dL), fenofibrate-simvastatin combination therapy led to a very significant reduction in CVD events compared with simvastatin monotherapy (8.8% *versus* 16.3%, respectively).

Of the ACCORD Lipid trial participants, 4,644 survivors at the end of the study consented to an additional five years nontreatment, observation-only ACCORDION study (mean total follow-up 9.0 years).[30] Only 144 ACCORDION participants (4.3%) were continued or started on fibrate therapy following completion of ACCORD. In spite of this, the primary outcome in study participants with AD who were randomized to fenofibrate was 27% lower during the combined trial plus posttrial period, suggesting a legacy effect. This finding is supported by fenofibrate's slowing effect on the progression of coronary atherosclerosis in patients with T2DM.[31]

The safety and tolerability of fenofibrate in combination with statins has been addressed in a consensus paper.[14]

Future perspectives

Three ongoing studies address the role of TG-lowering therapy in patients with AD.

REDUCE-IT

REDUCE-IT (NCT01492361) is evaluating whether AMR101, a highly purified ethyl ester of eicosapentaenoic acid, combined with statin therapy, will be superior to the statin therapy alone, when used as a prevention in reducing long-term CVD events in high-risk patients with mixed dyslipidemia.[32] Approximately 8,000 patients age ≥ 45 years with established CVD or age ≥ 50 years with diabetes mellitus and one additional risk factor have been randomized. Randomization required fasting TG ≥ 150 mg/dL and < 500 mg/dL and LDL-c > 40 mg/dL and ≤ 100 mg/dL with stable statin (± ezetimibe) for at least four weeks. Follow-up will continue in this event-driven trial until approximately 1,612 adjudicated primary-efficacy endpoint events (CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, coronary revascularization, or unstable angina) have occurred.

STRENGTH

STRENGTH (NCT02104817) is evaluating whether a mixture of omega-3-carboxylic acids will reduce residual CVD risk in statin-treated patients. Approximately 13,000 patients with established CVD or other high CVD risk conditions (including diabetes mellitus) have been randomized. Randomization required fasting TG ≥ 180 mg/dL and < 500 mg/dL, LDL-c

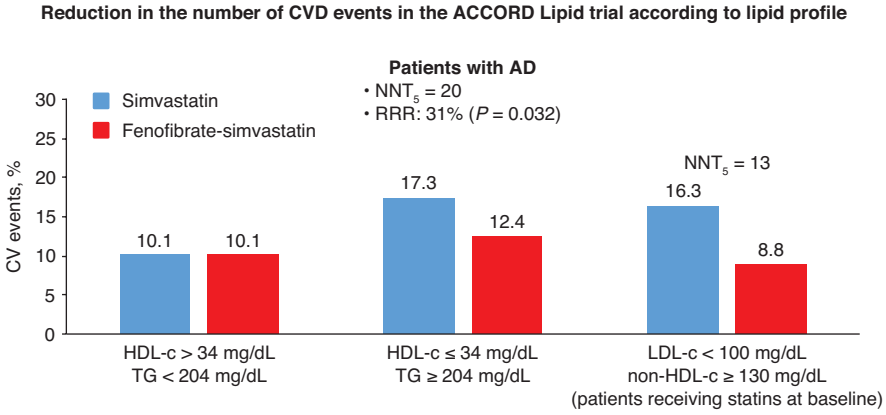


Figure 2 Effect of fenofibrate-simvastatin combination therapy in patients with atherogenic dyslipidaemia (AD). CV: cardiovascular; CVD: cardiovascular disease; HDL-c: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-c: low-density lipoprotein cholesterol; NNT: number needed to treat; RRR, relative risk reduction; TG: triglycerides.

< 100 mg/dL, and HDL-C < 42 mg/dL for men or HDL-C < 47 mg/dL for women, with stable statin therapy for at least four weeks. Follow-up will continue in this event-driven trial until a sufficient number of primary-efficacy endpoint events (CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, coronary revascularization, or hospitalization for unstable angina) have occurred.

PROMINENT

PROMINENT (NCT03071692) is evaluating whether pemafibrate, a potent selective PPARa modulator, will reduce CVD events in statin-treated patients with T2DM. The study will randomize approximately 10,000 patients with established CVD or in primary prevention with age ≥ 50 years if male or ≥ 55 years if female. Randomization requires fasting TG ≥ 200 mg/dL and < 500 mg/dL, and HDL-C < 40 mg/dL. Follow-up will continue in this event-driven trial until a sufficient number of primary-efficacy endpoint events (CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke or hospitalization for unstable angina requiring unplanned coronary revascularization) have occurred.

Conclusions

There is still a very large potential for interventions aimed at reducing the global burden of atherosclerotic CVD. LDL-c is far from being adequately controlled in persons with (very) high risk of CVD. Everyone has a relevant role in CVD prevention. People should know their CVD risk and adhere to treatment recommendations. The media may help in patient education, and should deliver accurate information to the public. Healthcare professionals should apply the best evidence to practice, and monitor the results of treatment. Policy makers ought to identify opportunities for increasing health (reducing disease) and prioritize interventions based on these and on their value.

Statins reduce CVD risk, but statin-treated patients may still be at risk of CVD events, even if LDL-c target levels are attained. Indeed, in a growing number of patients, cholesterol present in TG-rich remnant particles contributes to atherogenesis and significant residual CVD risk. Lowering TG levels by adding fenofibrate to statin therapy has been shown to reduce major CVD events in T2DM patients with AD.

Non-HDL-c, which accounts for the cholesterol present in all atherogenic lipoproteins, may be a better CVD risk marker than LDL-c, especially in patients with mildly to moderately elevated TG levels and T2DM or metabolic syndrome. The goal for non-HDL-c is to not exceed 30 mg/dL above the LDL-c goal recommended for the person's CVD risk category. Several scientific societies and guidelines acknowledge the advantages of non-HDL-c as a target for clinical intervention.

Conflicts of interest

The author declares having received honoraria for consultancies and lectures from the following entities: Abbott, AstraZeneca, Bial Portela, JABA Recordati, Merck Sharp & Dohme, Mylan, Tecnimede.

References

1. Peeters A, Mamun AA, Willekens F, Bonneux L. A cardiovascular life history. A life course analysis of the original Framingham Heart Study cohort. Eur Heart J. 2002;23:458-66.
2. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, et al; INTERHEART study investigators. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. Lancet. 2008;372:224-33.
3. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, et al; EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur J Prev Cardiol. 2016;23:636-48.
4. Aguiar C, Fonseca C. Prevalence and characterization of cardiovascular risk in the Portuguese population – the VIVA study. Personal communication.
5. Sposito AC, Ramires JA, Jukema JW, Molina JC, Da Silva PM, Ghadanfar MM, et al. Physicians' attitudes and adherence to use of risk scores for primary prevention of cardiovascular disease: cross-sectional survey in three world regions. Curr Med Res Opin. 2009;25:1171-8.
6. Lee GK, Lee LC, Liu CW, Lim SL, Shi LM, Ong HY, et al. Framingham risk score inadequately predicts cardiac risk in young patients presenting with a first myocardial infarction. Ann Acad Med Singapore. 2010;39:163-7.
7. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. BMJ. 2003;326:1419-23.
8. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 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;37:2315-81.
9. Mathews R, Wang TY, Honeycutt E, Henry TD, Zettler M, Chang M, et al; TRANSLATE-ACS Study Investigators. Persistence with secondary prevention medications after acute myocardial infarction: Insights from the TRANSLATE-ACS study. Am Heart J. 2015;170:62-9.
10. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. JAMA. 2007;297:177-86.
11. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. Eur Heart J. 2016;37:908-16.
12. Matthews A, Herrett E, Gasparrini A, Van Staa T, Goldacre B, Smeeth L, et al. Impact of statin related media coverage on use of statins: interrupted time series analysis with UK primary care data. BMJ. 2016;353:i3283.
13. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al; ASCOT Steering Committee Members. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. Eur Heart J. 2006; 27:2982-8.
14. Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, Catapano AL, Cosentino F, Elisaf M, et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. Atheroscler Suppl. 2015;19:1-12.
15. Leiter LA, Lundman P, Da Silva PM, Drexel H, Jünger C, Gitt AK. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients with diabetes mellitus in Europe and Canada: results of the Dyslipidaemia International Study. Diabet Med. 2011;28:1343-51.

16. Pedro-Botet J, Flores-Le Roux JA, Mostaza JM, Pintó X, De la Cruz JJ, Banegas JR. Atherogenic dyslipidemia: prevalence and management in lipid clinics. Rev Clin Esp. 2014;214:491-8.
17. Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the 'vulnerable plaque'. Eur Heart J. 2015;36:2984-7.
18. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? Diabetologia. 2015;58:886-99.
19. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. Circ Res. 2016;118:547-63.
20. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, 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;307:1302-9.
21. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37:2999-3058.
22. Grundy SM, Arai H, Barter P, Bersot TP, Betteridge DJ, Carmena R, et al. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia – full report. J Clin Lipidol. 2014;8:29-60.
23. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 – full report. J Clin Lipidol. 2015;9:129-69.
24. National Institute for Health and Care Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. National Institute for Health and Care Excellence [accessed 7-14-2017]. Available at: https://www.nice.org.uk/guidance/cg181
25. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. 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;380:581-90.
26. McKeage K, Keating GM. Fenofibrate: a review of its use in dyslipidaemia. Drugs. 2011;71:1917-46.
27. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). Am J Cardiol. 2005;95:462-8.
28. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al; ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362:1563-74.
29. Food and Drug Administration (FDA) Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee. Trilipix (ACCORD) Advisory Committee Meeting. 19 May 2011.
30. Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, Corson M, Largay J, Leiter LA, et al; ACCORDION Study Investigators. Association of Fenofibrate Therapy With Long-term Cardiovascular Risk in Statin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. JAMA Cardiol. 2017;2:370-80.
31. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. Lancet. 2001;357:905-10.
32. Bhatt DL, Steg PG, Brinton EA, Jacobson TA, Miller M, Tardif JC, et al; REDUCE-IT Investigators. Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial. Clin Cardiol. 2017;40:138-48.

Clin Invest Arterioscl. 2017;29**(Supl 2)**:9-18

Sociedad Española de Arteriosclerosis

Clínica e Investigación en ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio

Enfermedad vascular subclínica en pacientes con dislipemia aterogénica

Jesús Millán Núñez-Cortés[a,]*, Alberto Zamora[b] y Xavier Pintó[c], en nombre del Grupo de Trabajo de Dislipemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (1) y del grupo de expertos consultados asistentes al *workshop* (2)

[a] *Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, España*

[b] *Unidad de Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital de Blanes, Blanes, Girona, España*

[c] *Unidad de Lípidos y Prevención Cardiovascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. Fipec, Idibell, Universidad de Barcelona, CiberObn, España*

PALABRAS CLAVE
Dislipemia aterogénica;
Enfermedad vascular subclínica;
Cardiopatía isquémica silente

Resumen
La detección de la arteriosclerosis subclínica, mediante métodos estandarizados de diferente complejidad y recursos tecnológicos, permite identificar a los pacientes que, en ausencia de enfermedad clínicamente evidente, tienen alteraciones significativas del árbol vascular, o sobre los que ya se ha instalado el proceso arteriosclerótico con una carga superior a la esperada para edad y sexo. Estos estudios, que con ocasión de la asistencia a pacientes con distintos o intensos factores de riesgo, pueden traducirse en un cambio de estrategia preventiva o terapéutica, con el fin de intensificar las medidas de intervención, han permitido poner en evidencia que en los pacientes con dislipemia aterogénica, la prevalencia de arteriosclerosis subclínica y de cardiopatía isquémica silente es muy prevalente, especialmente en aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En consecuencia, y de cara a optimizar las medidas de intervención, en los pacientes con dislipemia aterogénica se debería diseñar estrategias para valorar la posible existencia de enfermedad arteriosclerótica subclínica.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS
Atherogenic dyslipidaemia;

Subclinical vascular disease in patients with atherogenic dyslipidaemia

Abstract
Detection of subclinical arteriosclerosis through standardised methods with different complexity and technological resources allows identification of patients without clinically apparent dis-

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jesus.millan@salud.madrid.org (J. Millán Núñez-Cortés).

(1) Juan F. Ascaso, Mariano Blasco, Ángel Brea, Ángel Díaz, Antonio Hernández-Mijares, Teresa Mantilla y Juan Pedro-Botet.

(2) María Cabrer Vidal, Esperanza Casas Regueiro, Patricia Castellano García, Javier Delgado Lista, Joan Frigola Marcet, Francisco Fuentes Jiménez, Nicolás Garrido Redondo, Pau Gracia Alonso, Armando Jurado Fortoul, Juan Diego Mediavilla García, Jesús Palomares Rodríguez, Manel Pena Arnaiz, Pablo Pérez Martínez, Miguel Ángel Pozo Montolio, Nieves Rengel Boada, Ernesto Ruvira Martínez, Juan Luis Sampedro Villasán, Virginia Sánchez Fernández, Ferran Trias Vilagut, Juan Francisco Vigueras Pérez y Alberto Zamora Cervantes.

0214-9168/ © 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Subclinical vascular disease;
Silent ischaemic heart disease

ease who nevertheless have significant vascular alterations or who already have a greater than expected arteriosclerotic burden for their age and sex. These studies, which can translate into a change of preventive or therapeutic strategy in patients with several or strong risk factors with a view to intensifying intervention measures, have revealed that the prevalence of subclinical arteriosclerosis and silent ischaemic heart disease is highly prevalent in patients with atherogenic dyslipidaemia, especially in those with type 2 diabetes mellitus. Consequently, to optimise intervention measures in patients with atherogenic dyslipidaemia, there is a need to design strategies to evaluate the possible presence of subclinical arteriosclerotic disease.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Una correcta estrategia en prevención cardiovascular nos permite, mediante intervención sobre el estilo de vida o gracias al empleo de medidas farmacológicas, una reducción de los accidentes cardiovasculares, de la mortalidad por dicha causa, y frecuentemente una reducción que alcanza a la mortalidad total. Pero para ello es clave detectar a los pacientes que más se pueden beneficiar de nuestra intervención, y —aplicando criterios de estratificación de riesgo y medidas adecuadas para cada caso— obtener el beneficio clínico esperado.

No obstante, es preciso señalar que algunos grupos poblacionales no alcanzan este beneficio porque no conocemos, por los medios convencionales de los que son acreedores, un tratamiento agresivo por padecer lesiones vasculares que, siendo silentes, se encuentran aún en período "preclínico", esto es, sin haber exhibido manifestaciones clínicas. En estos pacientes, "llegar tarde" al diagnóstico significa, frecuentemente, una muerte súbita o una complicación inesperada como consecuencia de que subyace una lesión subclínica, bien sea una arteriosclerosis subclínica o una cardiopatía isquémica que hasta entonces ha resultado silente.

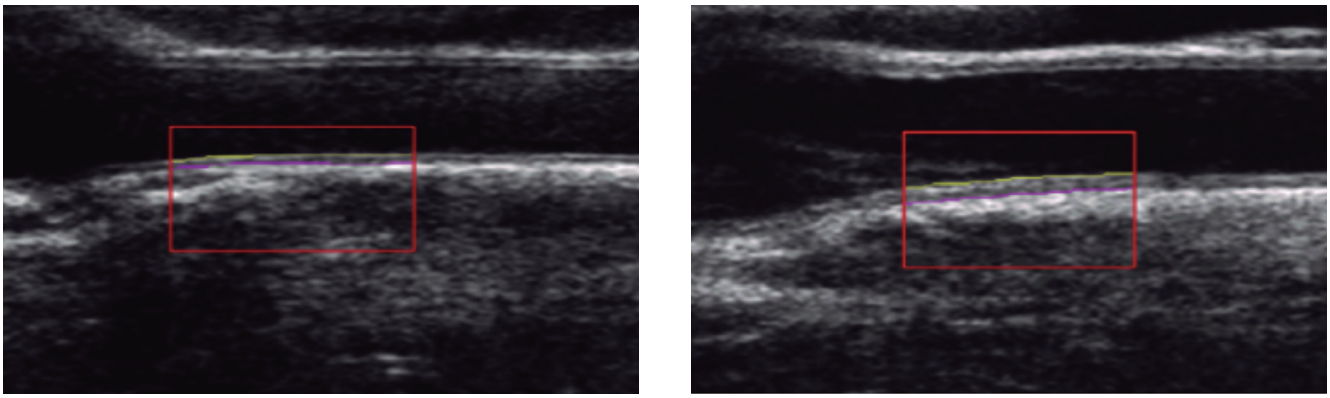
La trascendencia de este hecho es grande porque, en la práctica, la detección de una afectación subclínica suele ser sinónimo de que el paciente tiene un alto riesgo cardiovascular (RCV) y, por ende, que hubiera requerido un tratamiento intensivo. En consecuencia, son situaciones que requieren una detección temprana porque pueden llegar a ser muertes evitables.

Detección de arteriosclerosis subclínica

El 40-60% de los episodios isquémicos de origen aterotrombótico (ECVA) ocurren como una primera manifestación de la enfermedad ateromatosa sin signos previos que puedan alertar de estos. Para predecir la probabilidad de sufrir un episodio de ECVA se han desarrollado distintas ecuaciones de riesgo que incluyen los principales factores de RCV (FRCV), incluyendo la edad, el sexo, el tabaquismo, la presión arterial (PA) y la concentración de colesterol sérico[1]. Sin embargo, y si bien estas ecuaciones son útiles para predecir el RCV a nivel poblacional, adolecen de una notable falta de sensibilidad cuando se trata de predecir el RCV a nivel individual. Por ejemplo, en un estudio de 498 sujetos asintomáticos que fueron explorados mediante medición del calcio coronario y aórtico con tomografía computarizada (TC) y mediante ecografía carotídea, a los que se les aplicó la ecuación de riesgo de Framingham, 312 (63%) eran de bajo riesgo y de estos, 214 (69%) tenían evidencia de aterosclerosis subclínica (AS) en al menos un lecho vascular (coronario, aórtico o carotídeo). Entre los que presentaban afectación de los 3 territorios vasculares explorados, solo el 23% eran de alto riesgo[2]. Asimismo, en un análisis retrospectivo de 222 adultos que habían sufrido un infarto prematuro, solo un 27% de los pacientes hubiera sido categorizado como de alto riesgo antes del infarto, mientras que el 50% lo hubiera sido como de bajo riesgo[3]. Un 50% tenía uno o ningún FRCV antes del infarto agudo de miocardio. Es necesario, por tanto, disponer de herramientas para detectar con mayor sensibilidad qué sujetos pueden sufrir un episodio de ECVA y así destinar los esfuerzos preventivos a las personas de mayor riesgo para evitar medidas innecesarias en las personas de bajo riesgo. En las guías europeas de prevención cardiovascular[1] se indica que una de las formas de mejorar la predicción del riesgo de ECVA es la detección de la AS. Existe un amplio abanico de exploraciones que han sido valoradas para detectar la AS, sin embargo muchas de ellas carecen de suficiente sensibilidad y especificidad. En este sentido, la prueba de esfuerzo es poco eficaz para identificar a las personas de riesgo, ya que el 70% de los síndromes coronarios agudos resultan de lesiones no significativas o que no limitan el flujo sanguíneo y que, por ello, no se detectan en una prueba de esfuerzo convencional. Vamos a referirnos a las 3 exploraciones que en este momento han demostrado una mayor utilidad en el estudio de la AS, la ecografía carotídea, la medición del calcio coronario mediante TC y la medición del índice tobillo-brazo (ITB) mediante Doppler.

Ecografía carotídea

La ecografía carotídea permite detectar engrosamientos de la capa íntima-media y la presencia de placas de ateroma. El grosor de la íntima-media (GIM) es la distancia existente entre la interfase luz carotídea-íntima y la interfase media-adventicia de la pared distal (fig. 1). Según la American Society of Echocardiography, un GIM anormal se define como superior al percentil 75 adaptado a la edad, raza y sexo. Otras definiciones incluyen un GIM > 1 mm o a 0,9 mm[4]. En cuanto a la definición de placa de ateroma, en el European Manheim Consensus se ha definido como un engrosamiento focal que protruye hacia la luz al menos 0,5 mm o un 50% del GIM circundante o un GIM > 1,5 mm. En la figura 2 se muestra una placa de ateroma no obstructiva. Las placas se desarrollan habitualmente en el bulbo y en la carótida interna. Por ello, el GIM del bulbo y la carótida interna es un mejor predictor del riesgo que el GIM de la arteria carótida común.



A B

Figura 1 A) Grosor íntima media normal (0,5 mm) en una persona joven sin factores de riesgo cardiovascular. B) Grosor íntima media aumentado (0,9 mm) en una persona de edad media con hipercolesterolemia familiar. Modificada de referencia 4.

Su poder predictivo del RCV es superior al GIM, ya que se ha demostrado en amplios estudios prospectivos que solo las placas añaden predicción al conjunto de factores de riesgo convencionales. El GIM es un buen predictor del riesgo de ictus, por ello el conjunto de placa y GIM es mejor predictor del RCV global, es decir, el que incluye tanto la enfermedad coronaria como la vascular cerebral. La ecografía carotídea tiene una importancia pronóstica, ya que el RCV aumenta con la gravedad de las estenosis detectadas y permite ajustar la intensidad del control de los FRCV a la evolución de la enfermedad. También puede aumentar la adherencia y el cumplimiento del tratamiento al tener el paciente la información del estado de sus arterias carotídeas.

En el Three-City Study[5] se incluyeron 5.895 adultos de 65 a 85 años sin enfermedad coronaria a los que se les practicó una ecografía carotídea y fueron seguidos durante 5,4 años. Entre ellos, 223 sufrieron un primer episodio coronario. La presencia de placas carotídeas fue un predictor independiente del riesgo coronario (razón de riesgo [RR]; placas en 1 localización: 1,5, intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,0-2,2; placas en 2 o más localizaciones: 2,2, IC del 95%, 1,6-3,1; p para la tendencia < 0,001). Sin embargo, no resultó significativo el GIM medio de la arteria carótida común (RR del quinto frente al primer quintil; primer quintil: 0,8; IC del 95%, 0,5-1,2; p para la tendencia < 0,48). Al añadir la presencia de placas carotídeas a los FRCV convencionales, el poder predictivo del riesgo aumentó significativamente, es decir, el área bajo la curva ROC se incrementó desde 0,728 a 0,745 (p = 0,04). A su vez, el índice neto de reclasificación (INR) fue del 13,7% (p < 0,001). Así, la presencia de placas de ateroma carotídeas, pero no el GIM, fueron predictores independientes del riesgo coronario y mejoraron la predicción del riesgo coronario sobre la utilización aislada de los FRCV convencionales.

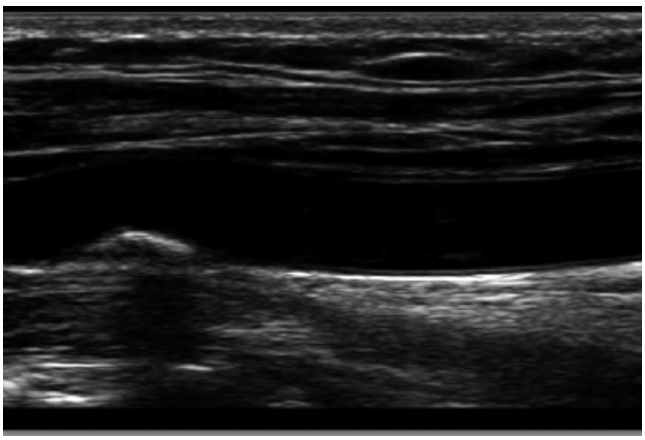
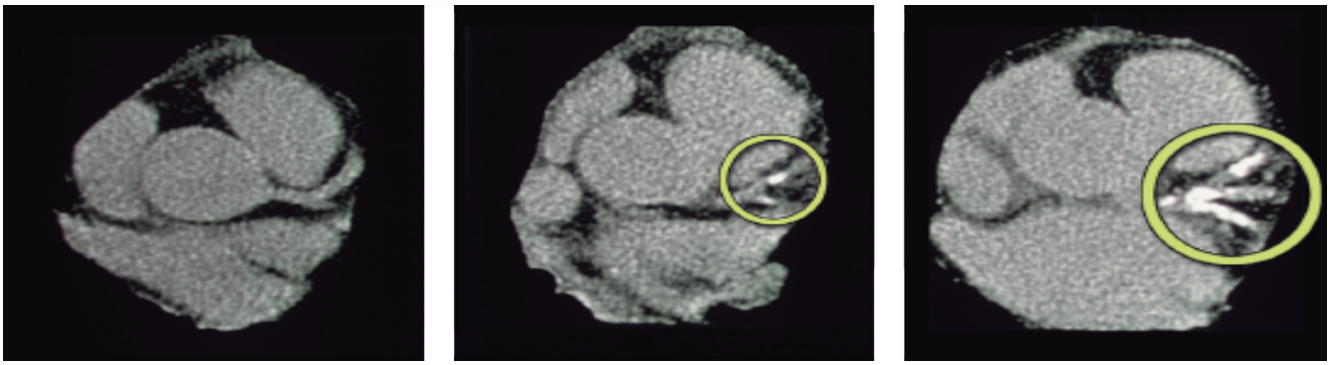


Figura 2 Placa de ateroma en el bulbo carotídeo (pared distal). Modificada de referencia 4.

Medición del calcio arterial coronario

La medición del calcio arterial coronario (CAC) mediante TC se considera actualmente el predictor más potente del riesgo coronario en la población no isquémica, es decir, en prevención primaria, sobre todo en las personas de riesgo intermedio (fig. 3). A partir de una amplia base de datos de estudios prospectivos se ha calculado el RCV equivalente a la cantidad de CAC[6]. Una puntuación de CAC > 400 unidades Agaston (UA) es un equivalente de enfermedad coronaria, con un riesgo de sufrir un episodio de esta enfermedad en 10 años mayor del 20% en las personas asintomáticas. Se considera que cuando se obtiene esta puntuación de CAC es necesario proseguir el estudio de la enfermedad coronaria con técnicas de imagen que permitan medir la perfusión miocárdica. Cuando el CAC es > 1.000 UA no se puede realizar la angiografía por la interferencia que supone el exceso de calcio a la imagen radiológica del contraste[7]. El CAC añade poder predictivo del riesgo a las ecuaciones de riesgo convencionales, como la de Framingham, y permite reclasificar a la mayoría de sujetos de riesgo intermedio. La medición del CAC es también un buen predictor del riesgo de ictus y de insuficiencia cardíaca congestiva.

A partir de 3 amplios estudios prospectivos se observó que al medir el CAC mediante TC se reclasificaba el 66% de los pacientes que con la ecuación de Framingham eran definidos como de riesgo intermedio. La mayoría pasaba a la categoría de riesgo bajo al medirles el CAC. Este INR es muy superior al de otras exploraciones, como la medición de la función endotelial con el estudio de la vasodilatación de la arteria humeral ante una hiperemia reactiva (2,4%), del ITB (3,6%) o de determinados biomarcadores como la proteína C reactiva medida con técnicas de alta sensibilidad (7,9%)[8].



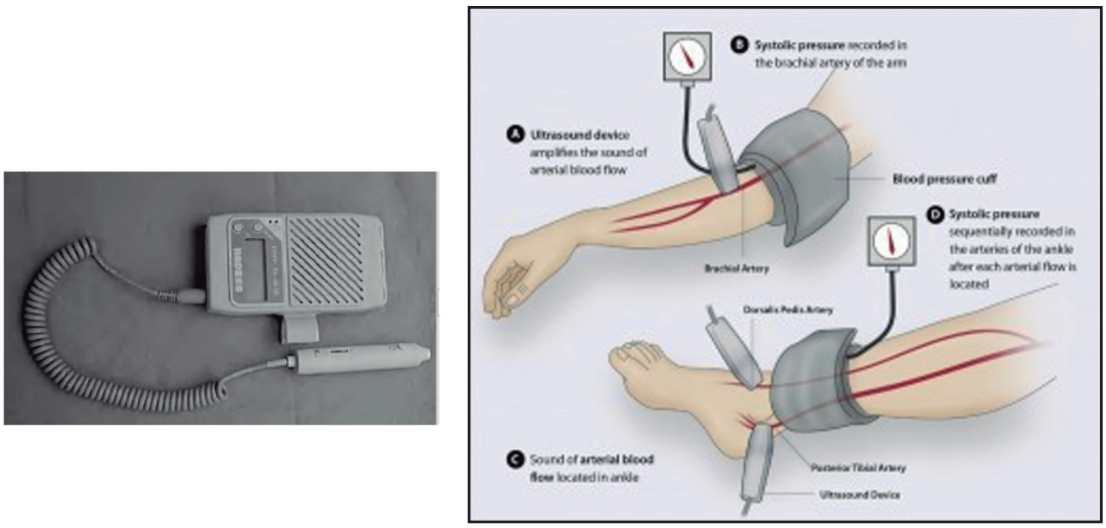
A B C

Figura 3 A) Ausencia de calcificación. B) Calcificación moderada. C) Calcificación severa. Modificada de referencia 6.

En síntesis, la medición del CAC tiene las ventajas de que añade poder predictivo del RCV a los FRCV convencionales y permite reclasificar a un alto porcentaje de sujetos en cuanto a su RCV, sobre todo a los que son definidos como de "riesgo intermedio" con las ecuaciones de riesgo convencionales. Además es una exploración coste-efectiva y con los nuevos dispositivos el grado de radiación es bajo y similar al de una mamografía. Sus puntos débiles son la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados que demuestren su utilidad en prevención cardiovascular y que su realización puede provocar la detección de incidentalomas[6].

Índice tobillo-brazo

La medición del ITB es una prueba de gran utilidad para la detección de la enfermedad arterial periférica (EAP) asintomática, ya que es relativamente sencilla e incruenta. Su principal escollo a nivel práctico es que su realización consume un cierto tiempo y ello repercute en su coste. Para la determinación del ITB se utiliza un ecógrafo Doppler portátil y un esfigmomanómetro de mercurio calibrado. Se mide la PA sistólica (PAS) en las arterias tibial posterior y pedia de ambos miembros inferiores y en la arteria braquial de ambos miembros superiores. El valor del ITB se obtiene al dividir la cifra mayor de PAS obtenida en cada miembro inferior, tibial posterior o pedia, por la cifra de PAS mayor en cualquiera de los miembros superiores (fig. 4). Cuando el ITB es < 0,9 demuestra que existe una obstrucción > 50% en el territorio vascular de los miembros inferiores con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 99% en relación con la arteriografía[9]. Así, un ITB disminuido es diagnóstico de EAP y, por lo tanto, es un equivalente de riesgo coronario. Por la naturaleza sistémica de la arteriosclerosis, los sujetos con un ITB disminuido tienen un alto riesgo de presentar un episodio coronario o cerebrovascular[5-8]. Un valor de ITB > 1,40 indica que las arterias no son compresibles, es decir, que están rígidas, y existe una arteriopatía; los sujetos con un ITB > 1,4 o incompresible tienen un riesgo de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa similar a aquellos con un ITB disminuido; de 0,91 a 1,30 se considera un valor normal, es decir, que no existe una obstrucción significativa al flujo



$$ITB = \frac{\text{PAS mayor en tobillo D o I}}{\text{PAS mayor en cualquier brazo}}$$

Figura 4 Medida del índice tobillo-brazo. D: derecho; I: izquierdo; ITB: índice tobillo-brazo; PAS: presión arterial sistólica.

sanguíneo; entre 0,41 y 0,90 que existe una estenosis leve o moderada de la luz arterial, en el rango de la claudicación, y por debajo de 0,40 que existe una estenosis grave, compatible con la existencia de dolor en reposo.

El ITB es una herramienta útil para valorar el RCV; sin embargo, ya que tiene una sensibilidad baja, para que su determinación sea eficiente hay que realizarla en las personas con un riesgo tangible de presentar una arteriopatía periférica, siendo el principal factor condicionante la edad; en general se debería realizar por encima de los 60 años en prevención primaria y ausencia de diabetes, y a edades menores en los diabéticos o fumadores. La detección de un ITB anormal (< 0,9 o > 1,4 o incompresible) implica cambios terapéuticos que incluyen la intensificación del tratamiento de los factores de riesgo.

En numerosos estudios prospectivos, tanto en la población general como en las poblaciones seleccionadas con alto RCV, un ITB disminuido, generalmente < 0,9, se asocia a un mayor riesgo de mortalidad total a expensas de la mortalidad cardiovascular, a una mayor incidencia de complicaciones coronarias y a una mayor incidencia de ictus. La predicción del riesgo se observa en ambos sexos y tanto en personas en prevención primaria, libres de enfermedad vascular conocida, como en sujetos con enfermedad coronaria ya diagnosticada. El ITB añade poder predictivo de RCV a los FRCV convencionales[10]. Es necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados para valorar la efectividad del cribado de la EAP en la población asintomática y el tratamiento precoz de los pacientes en los que se detecta dicha patología.

Aplicación a la población española

En la población española se estima que la prevalencia global de EAP medida por ITB y definida como ITB < 0,9 se sitúa en torno al 4,23% (IC del 95%, 3,57-4,89) en varones y al 3,75% (IC del 95%, 3,10-4,41) en mujeres, presentando solo un 0,62% de los pacientes alguna clínica de claudicación intermitente. La prevalencia de ITB patológico aumenta con la edad, siendo especialmente frecuente en la población de 74-79 años de edad (14,1%; IC del 95%, 11,3-17,3%)[11]. Un ITB < 0,9 se asocia a una mayor frecuencia de enfermedad arteriosclerótica en otros territorios y a un incremento de 2 veces en la mortalidad cardiovascular y general[12]. La incidencia de enfermedad cardiovascular en población española con ITB < 0,9 se ha estimado en torno al 19,7% (IC del 95%, 17,2-22,5) y al 24,7% (IC del 95%, 21,8-27,8) de accidentes vasculares por cada 1.000 personas-año en nuevos usuarios de estatinas y no usuarios, respectivamente[13].

Aunque la EAP se asocia a los FRC clásicos, la mayoría de sujetos con EAP asintomática presentan una estimación de riesgo coronario bajo a 10 años. La incorporación de la medida sistemática de ITB en poblaciones específicas puede mejorar la estratificación del RCV, sobre todo en los pacientes que están fuera del rango de edad para el que se establecieron las funciones de riesgo. Si se incluye el ITB en la valoración del RCV se incrementaría la proporción de pacientes de 35 a 74 años con riesgo moderado o alto del 11,4 al 13,5% en varones y del 1,6 al 4,6% en mujeres, y consecuentemente se modificarían las necesidades de tratamiento hipolipemiante hasta un 19% en varones y un 36% en mujeres[12].

Los factores que mejor predicen la presencia de un ITB < 0,9 son la edad, el tabaquismo y la diabetes. En consecuencia, las indicaciones actuales para la realización de ITB podrían ser: pacientes de 50 a 69 años con historia de tabaquismo o diabetes, diabéticos con 10 o más años de evolución independientemente de la edad, pacientes con RCV estimado por REGICOR entre 10-20%, pacientes mayores de 70 años, presencia de clínica de claudicación intermitente, pulsos periféricos anormales o arteriosclerosis conocida en otros territorios[14].

La función de REASON es el primer modelo de riesgo poblacional para predecir un ITB < 0,9 en pacientes sin enfermedad cardiovascular manifiesta validado en población española de 50 a 79 años[15]. Presenta una sensibilidad similar pero una mayor especificidad y un mayor valor predictivo positivo que otros criterios empleados previamente[14]. Gracias a esa eficacia, disminuye del 63,3 al 55% la población candidata a la realización de un ITB y, en consecuencia, su incorporación en la clínica habitual puede ser un sistema de cribaje útil para identificar a los mejores candidatos para la realización de ITB[15]. Se considera positiva una puntuación ≥ 4,1. Los criterios incluidos en la razón de Reason son: sexo, edad, diabetes, antecedente de tabaquismo actual o previo y valores de presión de pulso. Al ser datos usados en la práctica clínica habitual se pueden diseñar e implementar sistemas electrónicos de detección automática de pacientes candidatos a la realización de ITB.

Cardiopatía isquémica silente

La cardiopatía isquémica silente es más frecuente de lo que pensamos[16]. Dependiendo de la población que se trate y de los medios empleados para su detección, hasta un 15-35% de los sujetos con alto RCV pueden tener una cardiopatía isquémica que ha pasado desapercibida desde el punto de vista clínico[17,18]. En el estudio UKPDS, 1 de cada 6 nuevos pacientes diabéticos tenía un electrocardiograma con evidencias de un infarto de miocardio previo silente[17], y esa prevalencia aumenta con la edad así como con la duración de la diabetes[18,19]. En el estudio FIELD, también en diabéticos, cerca del 40% de los primeros casos de infarto de miocardio eran silentes, y tras el primer infarto, hasta dos tercios de los siguientes también lo eran[20].

En términos generales, 1 de cada 4 sujetos con sospecha de enfermedad coronaria ya ha tenido muestras de cardiopatía isquémica, pero que no se ha presentado con manifestaciones clínicas[13]. Y una particularidad trascendente de estos casos es que la repercusión funcional de esta cardiopatía isquémica silente es, ciertamente, considerable: suele afectar al 10-12% de la masa del ventrículo izquierdo y deja una fracción de eyección que se sitúa, por término medio, en el 40-50%[18].

Así pues, un número muy importante de infartos de miocardio son asintomáticos o se acompañan de mínimos síntomas o manifestaciones atípicas; pero cuando se realiza un electrocardiograma rutinario o accidental, se logran diagnosticar. En una excelente revisión de la bibliografía[19] se muestra la prevalencia y la incidencia de infarto de miocardio silente en distintos estudios llevados a cabo previamente. En la figura 5 se muestra la prevalencia encontrada en distintos estudios realizados en Estados Unidos y en Europa.

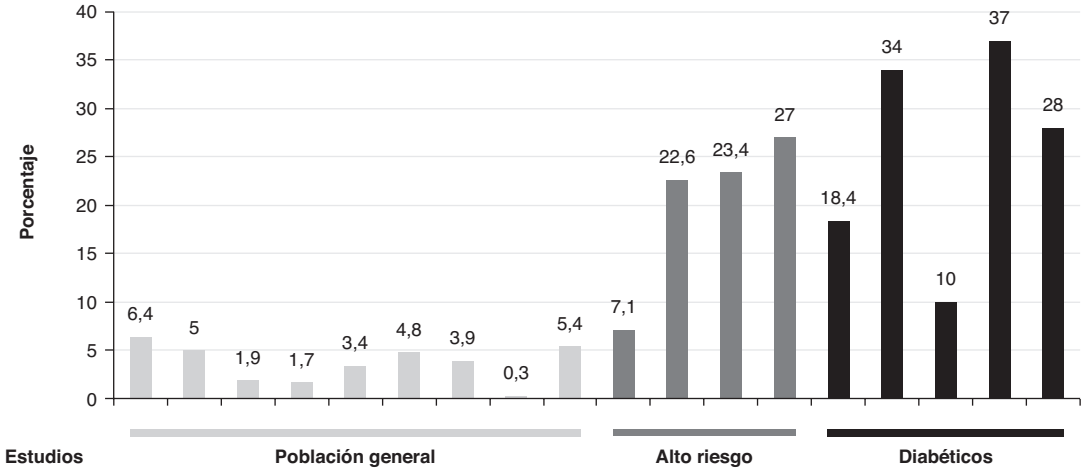


Figura 5 Prevalencia de infarto de miocardio silente (IMS) en distintos estudios de Estados Unidos y Europa. Modificada de referencia 19.

La prevalencia en la población general, aunque oscilante en menos del 1% puede alcanzar al 10%, mientras que en la población de alto riesgo puede oscilar desde el 10 al 25%. La población de alto riesgo está representada, fundamentalmente, por sujetos con enfermedad cardiovascular previa o con hipertensión. En los pacientes diabéticos puede llegar a cerca del 40%. Con respecto a la incidencia, cuyos datos procedentes de distintos estudios se muestran en la figura 6, los resultados son semejantes, con una cierta variabilidad. En la población general no llega a 5 casos/1.000 pacientes/año, mientras que en la población de alto riesgo se puede aproximar a 10 casos/1.000 pacientes/año. Naturalmente, tanto la incidencia como la prevalencia dependen del método empleado para detectar el infarto silente: electrocardiograma (que es el método menos sensible), la ecocardiografía, la gammagrafía miocárdica, la resonancia magnética o la tomografía de emisión de positrones.

Los infartos silentes representan un porcentaje variable de los infartos totales. En el mismo trabajo ya citado[19] se recogen los datos provenientes de más de 10 estudios y se pone de manifiesto que entre un 22 y un 70% de los infartos pueden ser silentes. Uno de los mayores porcentajes se encuentra en la población diabética, tal y como se reconoce clínicamente en la práctica diaria.

De extraordinario interés resulta señalar que la sola existencia de un infarto silente es un indicador pronóstico de la aparición de un nuevo accidente cardiovascular mayor, multiplicando el riesgo por un factor que oscila entre 2,2 y 8,3. Aún más, aumenta el riesgo de mortalidad por cualquier causa, multiplicándola por un factor de 1,9 a 3,2.

Un gran estudio ha analizado los factores predictores asociados a la existencia de cardiopatía isquémica silente, incluyendo a unos 2.400 sujetos derivados para evaluar la presencia de cardiopatía isquémica silente, en los que se

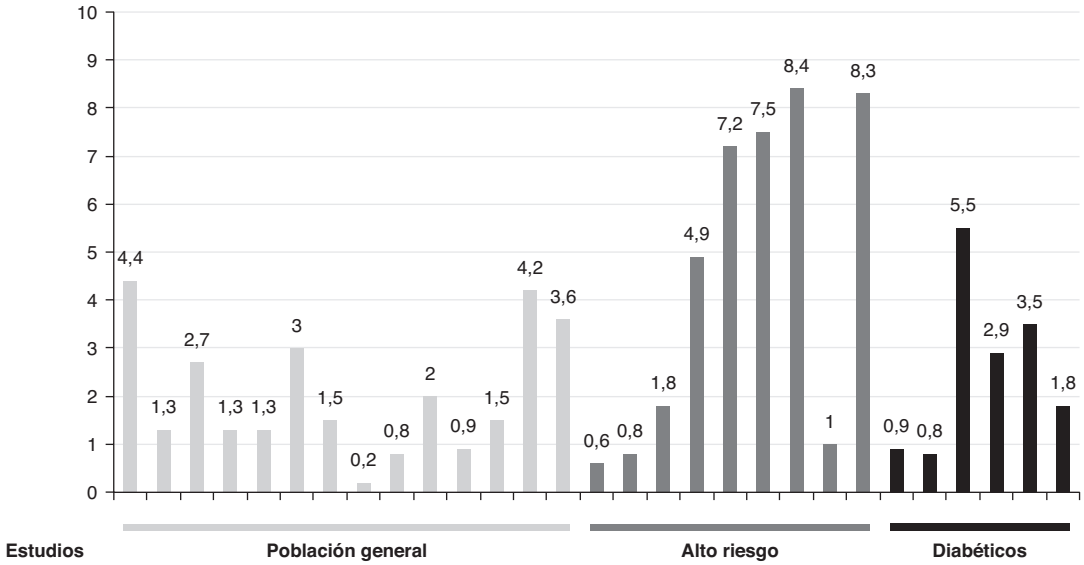


Figura 6 Incidencia de infarto de miocardio silente (casos/1.000 pacientes/año) en distintos estudios de Estados Unidos y Europa. Modificada de referencia 19.

había descartado previamente la existencia de enfermedad vascular clínicamente evidente[13]. Entre todos los factores analizados, solo la historia familiar de cardiopatía isquémica (el 28,1% en los afectados por cardiopatía isquémica silente y el 22% en los que no; p = 0,024), la diabetes mellitus tipo 2 (el 31 y el 23,6%, respectivamente; p = 0,004) y el sexo femenino (el 14,1 frente al 44,1%; p < 0,001) mostraron diferencias estadísticamente significativas. No había diferencias en: edad, índice de masa corporal [IMC], presencia de dislipemia, hipertensión arterial o tabaquismo. Por otra parte, y en lo que respecta al tratamiento, los pacientes con cardiopatía isquémica silente se encontraban más frecuentemente tratados con aspirina (el 72,1 frente al 62,9%; p = 0,001), bloqueadores beta (el 61 frente al 53%; p = 0,006) o estatinas (el 44 frente al 38,2%; p = 0,042).

En el mismo estudio, se demuestra que la cardiopatía isquémica silente es más frecuente en los diabéticos (28,5%) que en los no diabéticos (21,5%) (p = 0,004), de tal forma que la probabilidad de su existencia en el diabético se incrementa en un 50%. En una cohorte de validación de los datos se mantenía esta diferencia, incluso incrementándose (el 35,8% en el paciente diabético frente al 24% en el no diabético; p = 0,049). En los pacientes diabéticos, la edad también era un factor asociado a la presencia de cardiopatía isquémica silente (66,8 años en los que la presentaban y 63,8 años en los que no; p = 0,003), lo que coincide con otros trabajos en los que la edad inferior/superior a 65 años marca diferencias notables asociadas a la prevalencia de cardiopatía isquémica silente[19].

Una de las mayores series de casos diabéticos en los que se ha explorado la existencia de infarto de miocardio silente ha sido el estudio UKPDS[17]. Al analizar datos provenientes de más de 5.000 pacientes a 30 años, se comprobó que el 16,6% de los pacientes diagnosticados de inicio de diabetes tenían datos electrocardiográficos de infarto silente ya al inicio del estudio. Esta población diabética con coronariopatía silente tenía las siguientes características: mayor edad, más frecuentemente mujeres, con mayor frecuencia de otros factores de riesgo (hipertensión arterial y sedentarismo) y mayor proporción de microangiopatía diabética; en suma, pacientes diabéticos con mayor riesgo, como también lo demostraba el hecho de que estaban siendo tratados más frecuentemente con antihipertensivos y con hipolipemiantes.

El infarto de miocardio silente en el momento del diagnóstico de diabetes se acompaña de un incremento en la incidencia de infarto de miocardio fatal y no fatal, y de mortalidad por cualquier causa[17]. En la población diabética con infarto silente, la probabilidad de infarto fatal era un 58% superior a la encontrada en diabéticos sin infarto silente previo, y un 31% para muerte por cualquier causa. En la práctica, a medida que aumenta la incidencia de infarto silente se incrementa la incidencia acumulada de infarto.

Cardiopatía isquémica silente en pacientes con dislipemia aterogénica

En algunas series de pacientes diabéticos con infarto de miocardio silente o cardiopatía isquémica silente se ha constatado una mayor frecuencia de elevación de la concentración de triglicéridos plasmáticos o el descenso de los valores de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)[21-23], por lo que la dislipemia aterogénica (DA), que es la unión de ambas alteraciones, puede encontrarse fácilmente asociada a la enfermedad vascular subclínica.

En un reciente estudio se ha investigado si la presencia de una DA es un marcador predictivo de riesgo para isquemia miocárdica silente o enfermedad coronaria demostrada angiográficamente[24]. Se ha llevado a cabo el estudio en algo más de 1.000 pacientes diabéticos, con colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) < 130 mg/dl, previamente asintomáticos y con electrocardiograma normal en reposo, a los que se realizaba una gammagrafía miocárdica de estrés para descartar o confirmar un infarto silente y, de encontrarse este hallazgo, una posterior angiografía coronaria.

Un 5,5% tenía DA, identificada en dicho estudio por una cifra de triglicéridos > 200 mg/dl y cHDL < 35 mg/dl.

Un 8,2% de los pacientes diabéticos tenía infarto de miocardio silente, con una *odds ratio* (OR) de 1,9 (p < 0,05). Por otra parte, la enfermedad cardiovascular silente en términos generales, y no solo el infarto silente, era del 15,6% y se encontraba más significativamente presente en los pacientes diabéticos con LDL < 100 mg/dl (OR: 3,6; p < 0,01). Aún más, en los pacientes con DA y LDL < 70 mg/dl, la presencia de enfermedad coronaria silente superaba al 25% de los pacientes, y en aquellos con LDL entre 70 y 130 mg/dl se encontraba presente en, aproximadamente, un 20% de los casos.

En un análisis multivariante, la DA se asociaba a isquemia miocárdica silente (OR: 1,8), así como también lo estaban otras variables: sexo masculino (OR: 2,1), menor IMC (OR: 0,97), retinopatía (OR: 1,4), EAP (OR: 2,5) y PA media (OR: 1,01) (tabla 1). Por otra parte, y con respecto a la asociación con enfermedad coronaria demostrada angiográficamente, la DA se asociaba de forma significativa (OR: 4,0), y también el sexo masculino (OR: 3,0), un menor IMC (OR: 0,94), retinopatía (OR: 1,7), EAP (OR: 4,0) y PA media (OR: 1,03).

La asociación de cardiopatía silente con la DA conduce a considerar el posible efecto clínico cardiovascular en el supuesto caso de que la dislipemia sea tratada. En un reciente subanálisis del estudio FIELD[20] se constata que el tratamiento con fenofibrato en estos pacientes consigue una reducción del 78% de los accidentes cardiovasculares posteriormente a un infarto silente (p = 0,003). Y ello sin menoscabo de una reducción del 19% de los infartos de miocardio de cualquier naturaleza (p = 0,006), un 24% de los infartos clínicos no fatales (p = 0,01), un 16% de los infartos silentes (p = 0,16) o un 11% de todos los accidentes cardiovasculares. En consecuencia, cabe señalar que el tratamiento de la DA tiene un efecto aún más expresivo clínicamente en los pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica silente, lo que motiva especialmente a la detección de la afectación vascular en los pacientes con DA.

Rentabilidad del tratamiento combinado estatina-fenofibrato

A raíz de metaanálisis que muestran los resultados con fibratos se demuestra que el tratamiento de la DA reduce los accidentes cardiovasculares en los pacientes de alto riesgo[25]. Aún más, el análisis de los diferentes subgrupos del

Tabla 1 Parámetros que explican la cardiopatía isquémica silente en pacientes diabéticos (análisis multivariante)

Parámetro	Isquemia miocárdica silente	Enfermedad coronaria silente	
		cLDL < 130 mg/dl	cLDL < 100 mg/dl
Sexo masculino	2,1 (< 0,001)	3 (< 0,0001)	3 (< 0,05)
IMC	0,97 (< 0,05)	0,94 (< 0,05)	(0,07)
EAP	2,5 (< 0,001)	4 (< 0,0001)	3,7 (0,001)
PA media	1,01 (0,01)	1,03 (0,001)	1,03 (< 0,05)
DA	1,8 (0,05)	4 (0,001)	2,96 (0,057)
Retinopatía	1,4 (< 0,05)	1,7 (< 0,05)	-0,09
Tabaco	ns	ns	2,2 (< 0,05)

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DA: dislipemia aterogénica; EAP: enfermedad arterial periférica; IMC: índice de masa corporal; ns: no significativo; PA: presión arterial.
Modificada de referencia 24.

estudio ACCORD ha demostrado que en los pacientes diabéticos tratados con estatinas, el tratamiento adicional de la DA logra reducir el riesgo residual de accidentes cardiovasculares en un 30%, aproximadamente (un 8% en el total de pacientes)[26]. En consonancia con estos datos, resultan muy expresivos los resultados del estudio FIELD, que muestran cómo el tratamiento con fenofibrato disminuye el riesgo de accidentes cardiovasculares un 78% en los pacientes diabéticos con infarto de miocardio silente previo[20].

En los pacientes con el trastorno de la DA presente, el tratamiento farmacológico es, frecuentemente, una combinación de estatina con fenofibrato (figs. 7 y 8). Aún así, la utilización de fármacos hipolipemiantes es muy limitada y eso puede explicar por qué la consecución de objetivos terapéuticos es todavía un problema serio y difícil de abordar. No más del 50% de los pacientes se encuentra en tratamiento con estatinas; y el fibrato, incluso en presencia de DA, y más específicamente el aumento de triglicéridos y de colesterol no-HDL, junto a HDL bajo, no alcanza al 20% de la población susceptible de tratamiento.

Precisamente, en un interesante trabajo publicado muy recientemente, donde se intenta poner de manifiesto el impacto en el RCV de ciertas variables en los pacientes tratados con estatinas, se pone de manifiesto que la medida con más impacto para reducir el riesgo es el empleo adicional de un fibrato, así como la adherencia al tratamiento farmacológico > 80% (fig. 9). Por el contrario, son factores asociados con un incremento de riesgo de accidentes cardiovasculares adicionales en los enfermos tratados con estatinas el sexo masculino y que el paciente tenga un riesgo alto o muy alto. De ahí la necesidad de contemplar tratamiento farmacológico combinado con estatina y fenofibrato en los pacientes con DA. En estos pacientes, el riesgo de accidentes cardiovasculares se reduce hasta en un 55%, según el citado trabajo[27]. De esta forma, y recogiendo los datos de más de 27.000 pacientes tratados con estatinas y que estaban incluidos en distintos estudios, el riesgo residual de infarto de miocardio era un 1,3%/año en los enfermos con riesgo moderado, un 4,1%/año en aquellos con alto riesgo y un 12,5%/año en los que tenían muy alto riesgo.

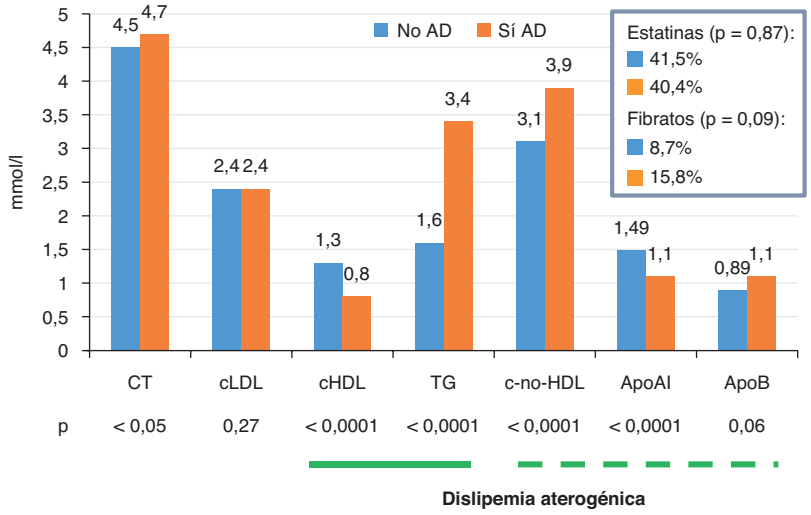


Figura 7 Perfil lipídico del paciente diabético y de su tratamiento hipolipemiante. Apo: apolipoproteína; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; c-no-HDL: colesterol no-HDL; CT: colesterol total; TG: triglicéridos. Modificada de referencia 24.

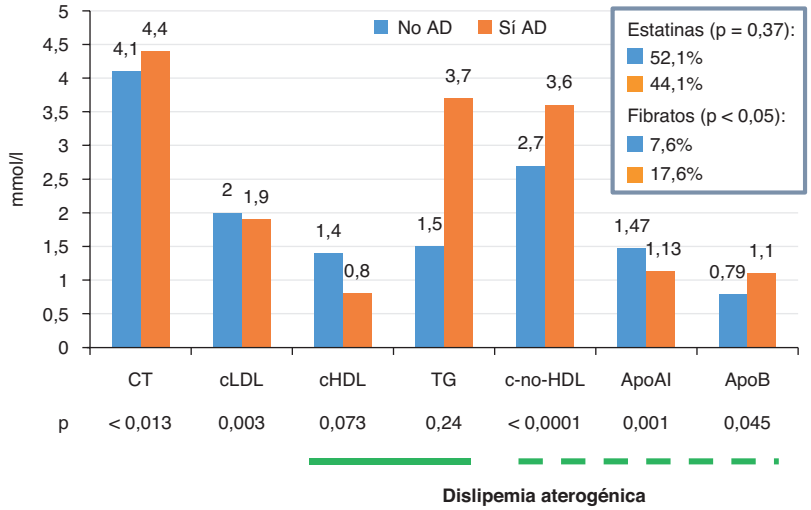


Figura 8 Perfil lipídico del paciente diabético con colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) < 100 mg/dl, y de su tratamiento hipolipemiante. Apo: apolipoproteína; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; c-no-HDL: colesterol no-HDL; CT: colesterol total; TG: triglicéridos. Modificada de referencia 24.

Pero es que, además de la reducción del riesgo atribuible a la DA, en un estudio reciente sobre farmacoeconomía[28], en el que se analizan los costes médicos de acuerdo a ciertas características demográficas y clínicas, antes y después de una intervención programada, se demuestra que al programar tratamiento de estatina asociada a hipotrigliceridemiante en los pacientes diabéticos, el beneficio es mayor y coste-efectivo. Y, adicionalmente, que el grupo de mayor eficiencia de la medida (mayor reducción de costes) es aquel en el que se obtiene una reducción de triglicéridos > 30%. Dado que este análisis se realiza en una población total de pacientes tratados que alcanza a más de 184.000 pacientes diabéticos, parece razonable establecer que el tratamiento combinado estatina-fenofibrato en los pacientes diabéticos con DA es altamente coste-efectivo y puede ahorrar consumo de recursos en los años siguientes a su instauración.

En suma, la detección de DA en un paciente puede ayudar a detectar cardiopatía isquémica silente de forma más precoz y a abordar una mejoría global del perfil lipídico. La importancia de estos hallazgos es que nos permite proponer 2 acciones específicas en los pacientes con DA. La primera, escrutar la presencia de arteriosclerosis subclínica y cardiopatía isquémica silente en los que padecen esta dislipemia, y la segunda, emprender un tratamiento basado en las evidencias que demuestran la eficacia de la combinación estatina-fenofibrato. Esto podría contribuir a reducir el riesgo residual de origen lipídico en los pacientes con alto RCV o con cardiopatía isquémica sintomática o asintomática.

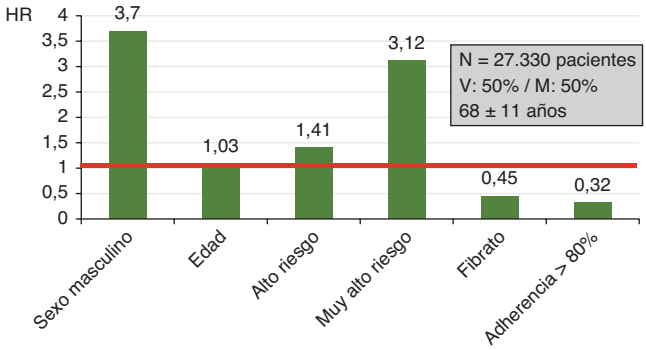


Figura 9 Factores relacionados con cambios en el riesgo cardiovascular en pacientes tratados con estatinas. HR: *hazard ratio*; M: mujeres; V: varones. Modificada de referencia 27.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 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). Atherosclerosis. 2016;252:207-74.
2. Karim R, Hodis HN, Detrano R, Liu CR, Liu CH, Mack WJ. Relation of Framingham risk score to subclinical atherosclerosis evaluated across three arterial sites. Am J Cardiol. 2008;102: 825-30.
3. Akosah KO, Schaper A, Cogbill C, Schoenfeld P. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? J Am Coll Cardiol. 2003;41:1475-9.
4. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. JACC Cardiovasc Imaging. 2014;7:1025-38.
5. Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, Helmer C, Jouven X, Ritchie K, et al. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. Atherosclerosis. 2011; 219:917-24.

6. Hecht HS. Coronary artery calcium scanning: past, present, and future. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8:579-96.
7. Hacker M, Becker C. The incremental value of coronary artery calcium scores to myocardial single photon emission computer tomography in risk assessment. J Nucl Cardiol. 2011;18: 700-11.
8. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate risk individuals. JAMA. 2012;308:788-95.
9. Fernández-Miranda C; Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Riesgo Cardiovascular. New perspectives in the measurement of cardiovascular risk: explorations to detect subclinical atherosclerosis and inflammation markers. Med Clin (Barc). 2007;128:344-5.
10. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Shah S, Child E, Antoniou GA, Torella F. Prognostic significance of ankle brachial pressure index: A systematic review and meta-analysis. Vascular. 2017;25: 208-24.
11. Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, et al. REGICOR Investigators. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;38:305-11.
12. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;38:305-11.
13. Ramos R, García-Gil M, Comas-Cufí M, Quesada M, Marrugat J, Elosua R, et al. Statins for Prevention of Cardiovascular Events in a Low-Risk Population with Low Ankle Brachial Index. J Am Coll Cardiol. 2016;67:630-40.
14. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano, et al. 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 J Prev Cardiol. 2016;23:NP1-96.
15. Ramos R, Baena-Díez JM, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, et al. Derivation and validation of REASON: a risk score identifying candidates to screen for peripheral arterial disease using ankle brachial index. Atherosclerosis. 2011;214: 474-9.
16. Fruchart JC, Hermans M, Amarenco P. Atherogenic dyslipidaemia: a risk factor for silent coronary artery disease. R3i editorial [consultado 8-10-2016]. Disponible en: http://www.r3i.org/editorial-81
17. Davis TME, Coleman RL, Holman RR; UKPDS Group. Prognostic significance of silent myocardial infarction in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. Circulation. 2013;127:980-7.
18. Arenja N, Mueller C, Ehl NF, Brinkert M, Roost K, Reichlin T, et al. Prevalence, extent, and independent predictors of silent myocardial infarction. Am J Med. 1013;126:515-22.
19. Valensi P, Lorgis L, Cottin Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: A review of the literature. Arch Cardiovasc Dis. 2011;104:178-88.
20. Burgess DC, Hunt D, Li LP, Zannino D, Williamson E, Davis TME, et al. Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate: an analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. Eur Heart J. 2010;31:92-9.
21. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD) Group. Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclertic risk factors in noninsulin-dependetn diabetes mellitus. Am J Cardiol. 1997;79:134-9.
22. Pham I, Nguyen MT, Valensi P, Rousseau H, Nitenberg A, Vicaut E, et al. Noninvasive study of coronary microcirculation response to a cold pressor test. Eur J Clin Invest. 2015;45:135-43.
23. Gazzaruso C, Garzanti A, Giordanetti S, Falcone C, De Amici E, Geroldi D, et al. Assessment of asymptomatic coronary artery disease in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients: a role for lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) polymorphism. Diabetes Care. 2002;25:1418-24.
24. Valensi P, Avignon A, Sultan A, Chanu B, Nguyen MT, Cosson E. Atherogenic dyslipidemia and risk of silent coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. Cardiovasc Diabetol. 2016;15:104-13.
25. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2010;363:692-4.
26. The ACCORD Study group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362:1563-74.
27. Perrone V, Sangiorgi D, Buda S, Esposti LD. Residual cardiovascular risk in patients who received lipid-lowering treatment in a real-life setting: retrospective study. ClinicoEconomics and Outcomes Research. 2016;8:649-55.
28. Nichols GA, Reynolds K, Olufade T, Kimes TM, O'Keeffe-Rosetti M, Sapp DS, et al. Effect of combination colesterol-lowering therapya and triglyceride-lowering therapy on medical costs in patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2017;119: 410-5.

Clin Invest Arterioscl. 2017;29**(Supl 2)**:19-27

Sociedad Española de Arteriosclerosis

Clínica e Investigación en ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio

Dislipemia aterogénica en las guías de práctica clínica de lípidos. ¿Una asignatura pendiente?

Ángel Brea[a] y Ángel Díaz[b,*], en nombre del Grupo de Trabajo de Dislipemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (1) y del grupo de expertos consultados asistentes al *workshop* (2)

[a] *Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pedro, Logroño, España*

[b] *Centro de Salud de Bembibre, Universidad de León, Bembibre, León, España*

PALABRAS CLAVE
Dislipemia;
Hipercolesterolemia;
Tratamiento de la dislipemia;
Dislipemia aterogénica;
Triglicéridos;
Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL);
Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL);
Prevención cardiovascular

Resumen

Las guías de práctica clínica (GPC) se posicionan en relación con la dislipemia aterogénica (DA) de forma desigual. El objetivo de este estudio fue revisar las GPC específicas de DA y el posicionamiento de las GPC de dislipemias comparando sus recomendaciones con las específicas de DA. Se realizó una búsqueda de GPC en MEDLINE, Biblioteca Virtual en Salud y National Guidelines Clearinghause. Se utilizaron como palabras clave: *dislipemia, hipercolesterolemia, tratamiento de la dislipemia, dislipemia aterogénica, triglicéridos, cHDL, cLDL* y *prevención cardiovascular*. Se limitó la búsqueda a 10 años para GPC de DA. Para GPC de dislipemia, se activaron los filtros: guía de práctica clínica, consensos y fecha de publicación del 1 de enero de 2015 al 2 de febrero de 2017. Se seleccionaron 5 GPC de DA y 10 GPC sobre tratamiento de las dislipemias. Se registraron y analizaron los siguientes parámetros: definición, riesgo residual, colesterol no-HDL, diagnóstico y tratamiento, comparándolos con las recomendaciones sobre la DA. Se observó una caracterización global de la DA en las guías específicas. Todas las GPC de dislipemias recogen el colesterol no-HDL como objetivo secundario de control lipídico. Las recomendaciones más concordantes con las especificadas de DA son las de la European Society of Cardiology y la European Atherosclerosis Society, la National Lipid Association, la American Association of Clinical Endocrinologists y el American College of Endocrinology, y la guía de la Canadian Cardiovascular Society. Aunque ha mejorado, las GPC de dislipemia todavía abordan de forma insuficiente la DA.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: med015917@yahoo.es (A. Díaz).

(1) Juan F. Ascaso, Mariano Blasco, Antonio Hernández-Mijares, Teresa Mantilla, Jesús Millán, Juan Pedro-Botet y Xavier Pintó.

(2) Miguel Ángel Babiano Fernández, Agustín Blanco Echevarría, Enrique Florentino Calvo Martín, Jesús Eduardo Carrasco Carrasco, Juan José Criado Álvarez, Luis García Sánchez Molina, Antonio Hernández López, Francisco Emilio Juan Alcaraz, Arturo Lisbona Catalán, Miguel Ángel María Tablada, Inmaculada Marín Cabrera, Antonio Martínez Pastor, Francisca Melero Medina, Esther Minguela Puras, Juan Carlos Obaya Rebollar, Enrique José Ortín Ortín, Juan Parejo Matos, Francisco Javier Rodeles del Pozo, Antonio Ruiz García, Carlos Santos Altozano, María Joaquina Teruel Ato, Esther Uceda Gómez, Alfonso Valle Muñoz e Ignacio Verdú Jordá.

0214-9168/ © 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS
Dyslipidaemia;
Hypercholesterolaemia;
Dyslipidaemia treatment;
Atherogenic dyslipidaemia;
Triglycerides;
High-density lipoprotein cholesterol (HDLc);
Low-density lipoprotein cholesterol (LDLc);
Cardiovascular prevention

Atherogenic dyslipidaemia in clinical practice guidelines on lipids. A pending issue?

Abstract
Clinical practice guidelines (CPG) adopt distinct approaches to atherogenic dyslipidaemia (AD). The aim of this study was to review CPG specifically on AD and those on dyslipidaemia and to compare their recommendations. A search for CPG was conducted in MEDLINE, *Biblioteca Virtual en Salud* and National Guidelines Clearinghouse, using the following key terms: *dyslipidaemia, hypercholesterolaemia, dyslipidaemia treatment, atherogenic dyslipidaemia, triglycerides, HDLc, LDLc* and *cardiovascular prevention*. For CPG on AD, the search was restricted to the last 10 years. For CPG on dyslipidaemia, the following filters were used: clinical practice guideline, consensus, and publication date between January 1, 2015 and February 2, 2017. We selected 5 CPG on AD and 10 CPG on the treatment of dyslipidaemia. The following parameters were registered and analysed: definition, residual risk, non-HCL-cholesterol, diagnosis and treatment. These parameters were compared with recommendations on AD. A global classification of AD was observed in AD-specific guidelines. Non-HDL-cholesterol was a secondary target of lipid control in all CPG on dyslipidaemia. The recommendations most in agreement with those of CPG on AD were those of the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society, the National Lipid Association, the American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology, and the guideline of the Canadian Cardiovascular Society. Although CPG on dyslipidaemia have improved, their approach to AD continues to be deficient.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La dislipemia aterogénica (DA)[1], definida como elevación de triglicéridos (TG), descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y presencia de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas, con cifras de colesterol unido a las LDL (cLDL) discretamente elevadas, confiere un alto riesgo cardiovascular (RCV) en los pacientes que la padecen, incluso en los que tienen el cLDL controlado, y es responsable del riesgo residual de origen lipídico que persiste después del control integral de otros factores de RCV (FRCV), incluido el colesterol[2].

Las situaciones clínicas más frecuentemente asociadas a la DA son la diabetes mellitus (DM) tipo 2, el síndrome metabólico y la obesidad. Por su frecuencia, estas 3 situaciones son, en gran medida, responsables del riesgo cardiometabólico de la población general[3]. Otras situaciones que expresan muy frecuentemente DA son los pacientes con cardiopatía isquémica, enfermedad renal crónica e hiperlipidemia familiar combinada.

Para su detección es necesario realizar una búsqueda oportunista de casos en los pacientes que expresen su fenotipo, realizando un perfil lipídico completo: colesterol total (CT), cLDL, TG y cHDL, y calcular el colesterol no-HDL (c-no-HDL), así como el índice TG/cHDL, ya que cuando es mayor de 2 indica la presencia de partículas LDL pequeñas y densas.

La prevalencia de la DA en la población general española es del 5,7%[4]. Esta prevalencia se eleva al 13,1% en los pacientes tratados con estatinas[5], al 21,4% en pacientes con moderado/alto riesgo con cLDL controlado, al 21,8% en pacientes con cardiopatía isquémica previa, al 25,2% en pacientes con enfermedad arterial periférica previa, al 34,1% en pacientes con enfermedad vascular cerebral previa y al 34,1% en pacientes con DM previa[6]. En los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria, el 31% presenta valores no controlados de los 3 parámetros de lípidos[7].

Los estudios de base epidemiológica y genética han puesto en evidencia que la hipertrigliceridemia está directamente relacionada con un incremento en el RCV, al igual que los valores bajos de cHDL, y que cuando ambos factores están presentes, lo que ocurre en un 50% de los casos, actúan de forma sinérgica multiplicando dicho riesgo[8]. Recientemente se ha constatado por primera vez que la DA, especialmente cuando los TG son superiores a 200 mg/dl, se encuentra asociada a la arteriosclerosis subclínica y a la progresión de las lesiones vasculares, aun en pacientes con cLDL controlado[9]. Tener una disminución de 1 mg/dl en la concentración plasmática de cHDL eleva un 2-3% el riesgo de eventos cardiovasculares, mientras que su aumento en 1 mg/dl disminuye el riesgo de enfermedad coronaria en un 6%[10]. En un metaanálisis posterior[11], se ha señalado que el incremento de 1 mmol/l de los TG aumenta el riesgo relativo de mortalidad coronaria en un 13%. El riesgo atribuible a estos 2 factores se multiplica por 10 cuando el cLDL se encuentra controlado[2]. Las evidencias científicas sobre la asociación entre valores elevados de cLDL y el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) son fuertes e indiscutibles. Sin embargo, aun con un adecuado control del cLDL queda un considerable porcentaje de sujetos que mantienen un elevado riesgo vascular atribuible a otras alteraciones lipídicas, como la hipertrigliceridemia y el descenso de cHDL. El mayor RCV se encuentra cuando coexisten alteraciones en las 3 fracciones lipídicas: cLDL > 130 mg/dl, cHDL < 40 mg/dl y TG > 150 mg/dl[12].

A pesar de la importancia de la DA por su alta frecuencia y su trascendencia en la patogenia de la ECV, su grado de tratamiento y de control es muy bajo, como objetivó un estudio donde solo 1 de cada 6 pacientes con DA alcanzó los objetivos terapéuticos en cHDL y TG, y en el que solo el 20% de los pacientes en objetivos recibía tratamiento farmacológico específico para dicha dislipemia o alguno de sus componentes[13].

Las guías de práctica clínica (GPC) son documentos que incluyen recomendaciones para los profesionales de la salud dirigidas a optimizar el cuidado del paciente, con base en revisiones sistemáticas de la evidencia científica y en la evaluación del riesgo daño/beneficio de las distintas opciones de atención a la salud. Las GPC se han convertido en un instrumento muy usado y aceptado por los médicos en su práctica clínica habitual, al permitirles actualizar sus conocimientos, disponer de una síntesis de la mejor evidencia, mejorar la capacidad de resolución de problemas, ayudar en la toma de decisiones apropiadas, disminuir la variabilidad en la práctica clínica, individualizar los planes terapéuticos y compartir la toma de decisiones con el paciente.

A pesar del conocimiento que los médicos españoles tienen de la DA, su implementación en la práctica habitual no es la deseable. Un alto porcentaje de pacientes permanece sin diagnosticar y sin tratar[14]. La percepción del médico tiende a infravalorar la dislipemia, a menos que las alteraciones lipídicas sean muy llamativas, tanto en atención primaria como en especializada. Eso impide intensificar o combinar los fármacos en el tratamiento hipolipemiante a pesar de la existencia de guías clínicas accesibles[15]. Sin embargo, aun cuando las recomendaciones basadas en la evidencia reconocen e incorporan estrategias de tratamiento para la DA, todavía existe una falta de concienciación en los facultativos, planteando la necesidad urgente de adoptar medidas para hacer frente a este reto pendiente. El objetivo del presente estudio es revisar la evidencia de las GPC específicas de DA, en relación con la definición, componentes, diagnóstico, objetivos y tratamiento, así como revisar el posicionamiento de las GPC para el manejo de las dislipemias y compararlas con las recomendadas por las guías de DA.

Material y métodos

Para alcanzar los objetivos propuestos, se realizó una búsqueda de GPC de DA específicas y de las GPC nacionales e internacionales de dislipemias publicadas en español o inglés, en las bases de datos bibliográficas de MEDLINE a través del portal de PubMed, la Biblioteca Virtual en Salud y la National Guidelines Clearinghause. Se utilizaron palabras clave, términos MeSH y descriptores en ciencias de la salud (DeCS): *dyslipidemia, hypercholesterolemia, management of dyslipidemia, atherogenic dyslipidemia, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol* y *cardiovascular prevention*. Se limitó la búsqueda de guías de DA específicas a 10 años. Para la búsqueda de las guías de dislipemia actualizadas desde el año 2015, fecha en la que se realizó el último análisis de estas características por el grupo de DA de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA)[16], se activaron los siguientes filtros: *guideline, practice guideline, consensus development conference* y fecha de publicación del 1 de enero de 2015 al 2 de febrero de 2017. De los 72 artículos obtenidos, una vez revisados por 2 de los autores (ABH y ADR), se excluyeron 60 artículos por ser revisiones sistemáticas, artículos relacionados con las guías, editoriales a guías, etc., seleccionando finalmente 5 GPC de DA (tabla 1) y 10 sobre el tratamiento de las dislipemias (tabla 2).

De las guías específicas de DA, se realizó una síntesis que incluyó su definición, componentes, riesgo atribuible, objetivos de control y tratamiento. De cada guía general de manejo de las dislipemias se registraron los siguientes parámetros: cHDL, TG, DA, riesgo residual, c-no-HDL y apolipoproteína B (apoB). De cada uno de estos se valoró si se consideraba un FRCV, si establecía algún objetivo terapéutico y si proponía algún fármaco en concreto, y se comparó con lo recomendado en las guías específicas sobre DA.

Tabla 1 Guías específicas sobre dislipemia aterogénica

Guía de dislipemia aterogénica	Año publicación
Guía de la EAS para el Manejo de la Hipertrigliceridemia y Valores Bajos de cHDL[17]	2011
Guía Clínica para la Detección, Diagnóstico y Tratamiento de la Dislipemia Aterogénica en Atención Primaria[1]	2013
Consenso Europeo de Dislipemia Aterogénica[18]	2015
Panel Europeo de Expertos. Versión Española del Grupo de Trabajo sobre Dislipemia Aterogénica de la SEA[19]	2016
Documento de Consenso sobre el Manejo de la Dislipemia Aterogénica de la SEA[20]	2017

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; EAS: European Atherosclerosis Society; SEA: Sociedad Española de Arteriosclerosis.

Tabla 2 Guías generales sobre dislipemias

Guía general sobre dislipemias	Año publicación
NLA I y II[21,22]	2015
NLA[23]	2016
NICE, sobre diabetes tipo 2[24]	2016
Guía Europa de Prevención Cardiovascular de la ESC y 10 sociedades europeas colaboradoras[25]	2016
Adaptación del CEIPC de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular[26]	2016
Guía Europea de Dislipemia ESC/EAS[27]	2016
ACC sobre terapia hipolipemiante no estatínica[28]	2016
Canadian Cardiovascular Society[29]	2016
ADA[30]	2017
AACE/ACE[31]	2017

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; ACC: American College of Cardiology; ACE: American College of Endocrinology; ADA: American Diabetes Association; CEIPC: Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular; EAS: European Atherosclerosis Society; ESC: European Society of Cardiology; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; NLA: National Lipid Association.

Resultados y discusión

Guías específicas sobre dislipemia aterogénica

Estas guías, recogidas en la tabla 1, aglutinan toda la evidencia científica disponible sobre la DA. Partiendo del concepto y de los componentes, revisan el papel de la DA como responsable del riesgo residual de origen lipídico, establecen objetivos terapéuticos y un tratamiento lógico para reducir el exceso de riesgo que permanece después de conseguir los objetivos de control de cLDL. Deben ser entendidas como un paso más, a la vez que decisivo, para evitar los eventos que se siguen produciendo en los pacientes con cLDL controlado y, por lo tanto, formarían parte de un continuum en el abordaje del control global de todos los parámetros del perfil lipídico en los pacientes de alto y muy alto RCV que manifiesten DA. En este sentido, se deberían considerar como el patrón oro a seguir para el manejo y abordaje de la DA.

La guía europea para el manejo de la hipertrigliceridemia y bajos valores de cHDL de la European Atherosclerosis Society (EAS) 2011[17], realizó una serie de indicaciones para facilitar la reducción del riesgo residual atribuible a la DA que persiste, a pesar de tener controlado el cLDL, en pacientes con anormalidades cardiometabólicas. Recomienda como primer paso intensificar las intervenciones de estilo de vida junto con asegurar una buena cumplimentación y adherencia al tratamiento farmacológico. Adicionalmente aconseja descartar y tratar las causas secundarias de la dislipemia.

Si con estas medidas no se corrige, se puede considerar asociar niacina o un fibrato (fenofibrato) a la terapia con estatinas o, alternativamente, seguir intensificando la terapia con estatinas para conseguir un mayor beneficio, basado en incrementar el descenso del cLDL. La decisión del tratamiento combinado se debe fundamentar en la efectividad de las intervenciones y en la seguridad, vigilando estrechamente las funciones hepática y renal, así como la aparición de síntomas musculares, mialgias o miopatías.

La GPC para la detección, el diagnóstico y tratamiento de la DA en atención primaria 2013[1] define las características de la DA, los procesos clínicos asociados, el RCV que conlleva, los objetivos terapéuticos, el diagnóstico y el tratamiento en la misma línea que la anterior, sentando las bases para el abordaje y manejo de la DA en atención primaria en España.

Con posterioridad, se publicó una revisión de la evidencia en la reducción del riesgo macrovascular en pacientes con DA: un informe de una reunión de consenso de expertos sobre el papel de la terapia de combinación de fenofibrato-estatina, que aborda el riesgo residual originado por la DA, su RCV y la evidencia disponible hasta entonces sobre la terapia combinada con estatinas y fenofibrato en el RCV. La DA debe ser el objetivo secundario del tratamiento de la dislipemia una vez controlado el cLDL, según las recomendaciones de las guías europeas de la European Society of Cardiology (ESC)/EAS, ya que es un componente fundamental del riesgo residual lipídico. El c-no-HDL debe ser el objetivo primario de control de la DA, seguido de la normalización de los TG y del cHDL. Asimismo se debe considerar el objetivo secundario del tratamiento de las dislipemias tras el cLDL, ya que es el mejor marcador de DA y del riesgo vascular residual. La terapia combinada con estatinas y fenofibrato es segura, bien tolerada y reduce la aterogenicidad y los episodios cardiovasculares en pacientes con enfermedad aterosclerótica y alto RCV, DM o síndrome metabólico[32].

Finalmente, el Documento de Consenso sobre el manejo de la Dislipemia Aterogénica de la SEA en 2017 realiza unos planteamientos concordantes con todo lo anterior. Establece como puntos de consenso:

- La hipertrigliceridemia es un factor independiente de RCV, que resulta exacerbado en presencia de cLDL elevado o de cHDL disminuido.
- Para evaluar el RCV global es imprescindible la determinación de los TG y del cHDL, elementos clave del riesgo vascular residual de origen lipídico.
- Para valorar el riesgo atribuible a la DA, el c-no-HDL posee un valor superior al del cLDL al incorporar el colesterol vehiculizado por las lipoproteínas remanentes ricas en TG.
- El c-no-HDL es el objetivo terapéutico más adecuado para el control del RCV en pacientes con DA. Además, tiene una buena correlación con la apoB, se calcula fácilmente sin coste adicional y presenta una gran estabilidad para estimar el riesgo.
- Las GPC y la EMA (European Medicines Agency) señalan el fenofibrato como el fármaco que se debe asociar a una estatina para el tratamiento de la hiperlipemia mixta cuando los TG y el cHDL no se encuentran adecuadamente controlados.

La caracterización de la DA, según todas las recomendaciones de estas guías, se muestra en la tabla 3 y sirve de patrón para compararlo con las recomendaciones del resto de guías de dislipemia.

Guías generales sobre dislipemias

Las principales guías de lípidos, de prevención cardiovascular o de diabetes que ofrecen recomendaciones para el manejo de las dislipemias se recogen en la tabla 2.

Guía de la National Lipid Association (NLA)[21-23]. Consta de 2 partes. La primera se basa en el manejo de la dislipemia haciendo referencia a las determinaciones lipídicas, las dianas terapéuticas y los fármacos a emplear. La segunda trata sobre las modificaciones del estilo de vida, las condiciones de alto riesgo y del riesgo residual.

En la primera parte, considera como dianas terapéuticas el cLDL, el c-no-HDL y opcionalmente la apoB, según la categoría de riesgo basada en la ecuación de Framingham y otros modificadores, proporcionando unos valores objetivo en función del RCV. Se decanta por el c-no-HDL como el primer objetivo terapéutico ya que incluye las lipoproteínas ricas en TG.

En el manejo de los pacientes con hipertrigliceridemia, para aquellos con TG > 500 mg/dl considera que el objetivo principal del tratamiento es reducir la concentración por debajo de dicho valor para aminorar el riesgo de pancreatitis. Si la hipertrigliceridemia oscila entre 200-499 mg/dl, establece como objetivo principal la disminución de los valores del colesterol aterogénico (c-no-HDL y cLDL) para atenuar el riesgo de un posible episodio cardiovascular.

Tabla 3 Caracterización global de la dislipemia aterogénica

Características	Parámetros
Definición	TG > 150 mg/dl
	cHDL < 40 mg/dl en varones y < 45 mg/dl en mujeres
	cLDL > 100 mg/dl
	c-no-HDL > 130 mg/dl
	LDL pequeñas y densas: TG/cHDL > 2
Enfermedades asociadas	Prediabetes y DM2
	Obesidad abdominal
	Síndrome metabólico
	Resistencia a la insulina
	Pacientes con enfermedad cardiovascular
	Insuficiencia renal crónica
	Hiperlipemia familiar combinada
Riesgo cardiovascular	Responsable del riesgo residual de origen lipídico
	Riesgo atribuible alto
Diagnóstico	Perfil lipídico completo: CT, cLDL, TG, cHDL
	Cálculo de c-no-HDL
	Cociente TG/cHDL
Objetivos	Primario
	c-no-HDL < 130 mg/dl en alto RCV
	< 100 mg/dl en muy alto RCV
	Secundarios (después de conseguir el objetivo primario)
	TG < 150 mg/dl
	cHDL > 40 mg/dl en varones y < 45 mg/dl en mujeres
	TG/cHDL < 2
Tratamiento	Modificaciones del estilo de vida
	Estatinas + fenofibrato

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; c-no-HDL: colesterol no-HDL; CT: colesterol total; DM2: diabetes mellitus tipo 2; RCV: riesgo cardiovascular; TG: triglicéridos.

Tras las recomendaciones dietéticas de disminución de la grasa y de los hidratos de carbono refinados de la dieta, si la concentración de TG es ≥ 1.000 mg/dl aconseja el empleo de fibratos, ácidos grasos omega-3 a dosis de 2-4 g o niacina. Entre 200 y 499 mg/dl recomienda las estatinas como fármaco de primera elección. Reconoce que los metaanálisis de los subgrupos de los estudios que asocian un fibrato a las estatinas proporcionan una evidencia sugestiva de la reducción del riesgo de episodios cardiovasculares, en particular en pacientes que presentan la combinación de TG elevados y bajos valores de cHDL[33-35].

En la segunda parte, al hablar de riesgo residual y refiriéndose al c-no-HDL, a la apoB y a la concentración de partículas de LDL pequeñas y densas, afirma que puede haber discordancia entre el valor del cLDL y uno o más de estos parámetros, especialmente en pacientes con DM, síndrome metabólico o hipertrigliceridemia. Si existe discordancia, es decir, si el c-no-HDL, la apoB o la concentración de partículas LDL pequeñas y densas son más altos de lo que se esperaría según el nivel de cLDL, se puede considerar la adición de un segundo hipolipemiante para alcanzar los objetivos de c-no-HDL y de apoB. Enfatiza que no se han recomendado metas específicas para la concentración de partículas LDL pequeñas y densas.

Respecto a la DA, la define como elevaciones del colesterol unido a proteínas de muy baja densidad (cVLDL) y de los TG —explicando que el cVLDL se correlaciona estrechamente con el valor de TG— junto al cHDL bajo. Manifiesta que esta situación es frecuente en pacientes diabéticos o con síndrome metabólico, los cuales a menudo tienen valores elevados de c-no-HDL. Sugiere que estas personas pueden beneficiarse de la medición de la concentración de la apoB de las partículas de LDL pequeñas y densas, ya que puede existir discordancia en sus valores. Entre las opciones de tratamiento incluye la reducción adicional del colesterol aterogénico mediante las terapias combinadas, como se describió anteriormente, con estatinas junto a fibratos y ácidos grasos omega-3, que reducen los TG y el cVLDL. Tales fármacos solo los indica si los TG > 500 mg/dl. Sobre los fibratos, señala que existe evidencia de que el gemfibrocilo reduce los episodios cardiovasculares en monoterapia en pacientes varones de prevención primaria con c-no-HDL elevado. También suscribe que, aunque el estudio ACCORD[36] (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) no demostró que el fenofibrato asociado a las estatinas frente a estatinas solas lograra disminuir la tasa de episodios cardiovasculares en pacientes diabéticos, acepta que sí produce una reducción del 29% en los subgrupos predefinidos con TG ≥ 204 mg/dl y cHDL < 34 mg/dl. Esta guía indica que el gemfibrocilo no debe utilizarse con las estatinas debido a una interacción fármaco-fármaco con la mayoría de las estatinas que aumenta el riesgo de miositis, prefiriendo el empleo de fenofibrato o de ácido fenofíbrico, ya que no producen este evento adverso cuando se combinan con ellas. El fenofibrato también ha demostrado reducir la progresión de la retinopatía diabética y la nefropatía, independientemente de los resultados cardiovasculares. Asimismo, aconseja que los fibratos no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia renal crónica (ERC) en estadio 3B o más avanzado. Concluye que el fenofibrato o el ácido fenofíbrico podrían combinarse con las estatinas en los pacientes con DM con un c-no-HDL fuera de objetivo, o que también presenten retinopatía o microalbuminuria, siempre que no estén en un estadio de ERC superior a 3B. Las recomendaciones de la NLA[23] están orientadas en la misma dirección.

La guía 2016 del NICE (National Institute for Health and Care Excellence) para diabetes tipo 2[24] prioriza el empleo del c-no-HDL en sustitución del cLDL. Recomienda el empleo de las estatinas como fármaco de elección, abogando por no usar de forma rutinaria otras sustancias como fibratos, resinas, ácidos omega-3 o ácido nicotínico, al no disponer de evidencias de su beneficio cardiovascular.

La European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice de 2016[25] reconoce los TG elevados y el cHDL bajo como FRCV independientes, que cuando es-

tán presentes incrementan el RCV calculado por las tablas SCORE. No los recomienda como dianas terapéuticas por carecer de pruebas científicas suficientes, si bien establece unos valores deseables de cHDL < 40 mg/dl en varones y < 45 mg/dl en mujeres. Para los TG, indica como valores óptimos una concentración plasmática en ayunas por debajo de 150 mg/dl. Preconiza el cLDL como objetivo principal del tratamiento, y como objetivo secundario un c-no-HDL < 100 o < 130 mg/dl en pacientes de muy alto riesgo o alto RCV, respectivamente. Señala la utilidad del empleo de la apoB en sustitución del c-no-HDL en algunas situaciones. Define las estatinas como el tratamiento de elección, pero resalta que los fibratos, sobre todo el fenofibrato, pueden ser útiles no solo para reducir los valores de TG altos y aumentar el cHDL bajo, sino también para conseguir un descenso adicional del cLDL cuando se combina con una estatina, si bien subraya la escasa evidencia sobre esta recomendación en cuanto a la reducción de la ECV. Sin embargo, singulariza que se puede añadir fenofibrato al tratamiento con una estatina en casos seleccionados, como cuando los TG persisten elevados o el cHDL es muy bajo. No se debe añadir gemfibrocilo al tratamiento con estatinas, debido al gran potencial de interacciones y efectos adversos.

La adaptación de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular del CEIPC (Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular)[26] recoge las mismas recomendaciones de la guía europea para su aplicación en la población española.

ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias de 2016[27]. Recomiendan el cLDL como principal objetivo de control terapéutico y el c-no-HDL como objetivo secundario del tratamiento, siendo la apoB un objetivo alternativo a este en determinadas situaciones clínicas. Señalan que el c-no-HDL puede ser un mejor objetivo que el propio cLDL, al representar a todas las lipopartículas aterogénicas (VLDL, IDL [lipoproteínas de densidad intermedia], LDL y LDL pequeñas y densas) y a su vez, por su facilidad de cálculo, un marcador más asequible que las apoB.

Admiten que los valores bajos de cHDL son un FRCV independiente, y lo definen como un modificador del RCV, de manera que cuando está descendido dicho riesgo es superior al que indican las tablas, y aconsejan el empleo de las moduladas por los valores de cHDL. Aunque no establecen el cHDL como un objetivo de prevención cardiovascular, propugnan como concentraciones plasmáticas deseables los valores inferiores a 45 mg/dl en las mujeres y menores de 40 mg/d en los varones. No mencionan ninguna estrategia de control del cHDL de forma independiente, si bien sugieren el uso de estatinas o fibratos para elevarlo. Los TG son FRCV independientes y su incremento se asocia muy frecuentemente a descensos del cHDL y aumentos de las LDL pequeñas y densas. Estas guías subrayan que los valores de TG en ayunas proporcionan información sobre las lipoproteínas remanentes asociadas a un alto RCV. Establecen como valores deseables de TG en ayunas cifras inferiores a 150 mg/dl, definiendo la hipertrigliceridemia leve-moderada como aquella con valores entre 150 y 880 mg/dl, e hipertrigliceridema grave si se superan los 880 mg/dl. Aunque el riesgo de ECV está aumentado cuando la concentración de TG en ayunas es mayor de 150 mg/dl, el uso de fármacos para reducir la concentración de TG solo debe considerarse para pacientes con alto riesgo si esta supera los 200 mg/dl y no puede reducirse con medidas en el estilo de vida. Las intervenciones farmacológicas disponibles son estatinas, fibratos, inhibidores de la PCSK9 y ácidos grasos omega-3. Manifiestan que las estatinas son los fármacos de primera elección para reducir la posibilidad de episodios cardiovasculares en los pacientes con riesgo alto e hipertrigliceridemia, pudiéndose complementar con la adición de fenofibrato. Definen, en pacientes con DM y síndrome metabólico, la dislipemia diabética, o DA, como un conjunto de anomalías lipídicas y lipoproteínicas, que abarca el aumento en ayunas y posprandial de los TG, de la apoB y de las LDL pequeñas y densas, junto con valores bajos de cHDL y de apoA1. Esta dislipemia afecta a más del 50% de los diabéticos —y puede preceder en años al desarrollo de esta enfermedad— y su riesgo no se elimina controlando el cLDL. En esta guía resaltan que la DA es uno de los principales factores de riesgo de ECV no solo en sujetos con DM, obesidad abdominal o síndrome metabólico, sino también en los que presentan una ERC o una hiperlipemia familiar combinada. Consideran el c-no-HDL y la apoB como buenos marcadores indirectos de los TG y de las partículas residuales, fijándolos como un objetivo secundario del tratamiento. Admiten como deseables, en personas con riesgo alto, concentraciones de c-no-HDL y de apoB menores de 130 y 100 mg/dl, respectivamente, y en pacientes con riesgo muy alto inferiores a 100 y a 80 mg/dl. Una vez conseguido el objetivo de cLDL se pueden asociar fibratos o ácidos grasos omega-3 para el control de la DA.

ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk de 2016[28]. Realizan un análisis exhaustivo de la terapia hipolipemiante para reducir el cLDL, no haciendo referencia a la DA ni a su tratamiento.

Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult[29]. Recomiendan hacer el cribado con CT, cLDL, cHDL y TG sin precisar si se debe hacer en ayunas, excepto si hay antecedentes de que el paciente tenga valores de TG > 400 mg/dl, donde sí se debería obtener el valor de estos en ayunas. Además sugieren calcular el c-no-HDL y opcionalmente determinar la apoB. Introducen como objetivo principal el cLDL, y como objetivos alternativos el c-no-HDL y la apoB, recomendando su progresiva utilización hasta que sea de uso preferencial en el futuro. En el apartado terapéutico y en lo referido a fibratos recuerdan que los estudios FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)[37] y ACCORD[36] no mostraron que el fenofibrato combinado con estatinas aportara ningún beneficio cardiovascular en pacientes con DM, con o sin enfermedad coronaria concomitante, si bien reconocen que los resultados de un metaanálisis señalan un beneficio nominal en el subgrupo de pacientes con valores basales altos de TG y valores bajos de cHDL. Debido al perfil de seguridad del fenofibrato, manifiestan que los médicos podrían considerar este fármaco para tratar a los pacientes de alto riesgo que tengan valores altos de TG y bajos de cHDL, con la advertencia de que el potencial beneficio sobre la ECV se basa en un análisis de subgrupos congregados y, por tanto, está lejos de ser defini-

tivo. En su cuadro resumen, recomiendan que los fibratos no se combinen con estatinas para la prevención de episodios cardiovasculares en pacientes que han alcanzado los objetivos de cLDL. No nombran la DA, y ni ella ni los TG o el cHDL entran dentro del algoritmo de estratificación del riesgo y consideraciones terapéuticas.

Guía de la American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes-2017[30]. Recomienda obtener en todo diabético un perfil lipídico completo: CT, cLDL, cHDL y TG en el momento del diagnóstico de la DM, y cada 5 años, así como justo antes de iniciar el tratamiento con estatinas y posteriormente, según cada individuo. No fija metas lipídicas, sino solo la intensidad del tratamiento con el fin de reducir el cLDL. No hace ninguna referencia a la DA. Aconseja que la hipertrigliceridemia sea tratada con dieta, cambios en el estilo de vida y abstinencia de alcohol. Si los TG superan los 1.000 mg/dl recomienda fibratos para evitar la pancreatitis.

Reconoce que un cHDL bajo se asocia frecuentemente a hipertrigliceridemia y que es la primera causa de dislipemia en los diabéticos; sin embargo, al ser su evidencia débil, desconfía de las combinaciones. En concreto, de los fibratos destaca los posibles efectos secundarios en cuanto a elevación de las transaminasas, miositis y rabdomiólisis, especialmente en pacientes con ERC, refiriendo que es menos frecuente con fenofibrato que con gemfibrocilo. Explicita que el fenofibrato fracasó en el intento de reducir los episodios cardiovasculares en el estudio FIELD[37]. Sin embargo, reconoce que en el estudio ACCORD[36], con pacientes diabéticos, aunque la combinación empleada de fenofibrato-simvastatina tampoco consiguió reducir la tasa de episodios cardiovasculares fatales, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no fatal, en comparación con la simvastatina sola, los análisis de subgrupos preespecificados sugirieron un posible beneficio para los varones con un valor de TG ≥ 204 mg/dl y de cHDL < 34 mg/dl. No recomienda la terapia combinada con una estatina y niacina debido a su falta de eficacia en evitar episodios cardiovasculares, junto con un posible aumento del riesgo de ictus isquémico y de otros efectos secundarios.

Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive type 2 diabetes management algorithm (AACE/ACE) 2017[31]. Reconoce que después del cLDL, el cHDL < 40 mg/dl es un factor de riesgo para el desarrollo de ECV aterosclerótica. Señala que la mayoría de los diabéticos tiene resistencia a la insulina y, por tanto, factores de riesgo asociados a la ECV, entre los que incluyen TG elevados, cHDL bajo, aumento de apoB y partículas LDL pequeñas y densas, todos ellos componentes de la DA. Establece que los pacientes con DM pueden tener un RCV alto, muy alto o extremo, y sobre la base de eso fija como objetivos de cLDL valores inferiores a 100, 70 y 55 mg/dl, respectivamente. Para el c-no-HDL establece como concentraciones a lograr las menores de 130, 100 y 80 mg/dl, y para la apoB de 90, 80 y 70 mg/dl, respectivamente. Considera a las personas en prevención secundaria como pacientes de muy alto riesgo, y les aplica los objetivos antes mencionados para este grupo. Propone que la determinación del número de partículas de LDL pequeñas y densas es un objetivo de utilidad y sugiere que debería establecerse por debajo de 1.200 en pacientes diabéticos de alto riesgo y de 1.000 en pacientes de muy alto riesgo, sin fijar valores para los pacientes con RCV extremo. Para el tratamiento de la dislipemia recomienda como primera línea la modificación del estilo de vida y el uso de estatinas, pero reconoce que existe un riesgo residual, y que es necesario controlar además el c-no-HDL, la apoB y las partículas LDL pequeñas y densas. Propone utilizar los siguientes fármacos asociados a las estatinas cuando no se logren los objetivos propuestos: *a)* ezetimiba para intensificar el descenso de cLDL, c-no-HDL, apoB y TG; *b)* inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) para reducir aún

Tabla 4 Diferencias y similitudes sobre la dislipemia aterogénica en las guías analizadas

Guías	Definición	Riesgo residual	c-no-HDL	Situaciones asociadas	Diagnóstico	Tratamiento
NLA[21,22]	✓	✓	✓	✓	✓	✓
NICE[24]			✓			
ESC PCV[25]	DM		✓	✓		✓
CEIPC[26]	✓		✓	✓		✓
ESC/EAS[27]	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CCS[28]		✓	✓	✓	DM	✓
ACC[29]			✓			
ADA[30]			✓			✓
AACE/ACE[31]	✓	✓	✓	✓	✓	✓

c-no-HDL: colesterol no-HDL; DM: dislipemia mixta; NICE: Guía del National Institute for Health and Care Excellence sobre diabetes tipo 2[24]; ESC PVC: Guía Europea de Prevención Cardiovascular de la European Society of Cardiology y 10 sociedades europeas colaboradoras[25]; CEIPC: adaptación del Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular[26]; ESC/EAS: Guía Europea de Dislipemia de la European Society of Cardiology y la European Atherosclerosis Society[27]; CCS: Guía de la Canadian Cardiovascular Society[28]; ACC: Guía del American College of Cardiology sobre Terapia Hipolipemiante no Estatínica[29]; ADA: Guía de la American Diabetes Association[30]; AACE/ACE: Guía de la American Association of Clinical Endocrinologists y el American College of Endocrinology[31]; NLA: Guía de la National Lipid Association[21,22].

más el cLDL si fuese necesario; *c)* colesevelam como alternativa a la ezetimiba para la disminución de cLDL, c-no-HDL, apoB y LDL pequeñas y densas, mejorando complementariamente la glucemia, aunque puede empeorar los valores de TG; *d)* fibratos, porque disminuyen los TG y el cVLDL remanentes, mejoran el c-no-HDL y elevan los valores del cHDL, reconociendo sus efectos favorables en poblaciones con TG > 200 mg/dl y cHDL < 40 mg/dl; *e)* niacina, ya que baja el cLDL, los TG y aumenta el cHDL, con el inconveniente de elevar la glucemia. Reconoce que los ensayos últimos con niacina no mejoran el RCV y que su efecto es a través de bajar el cLDL, y *f)* ácidos grasos omega-3 en forma de ingesta de pescado o aceite. Concede que hay algunos estudios con beneficio cardiovascular del ácido eicosapentaenoico (EPA) a dosis de 1,8 g/día en personas con intolerancia a la glucosa o DM2 y en aquellos con concentraciones de TG > 150 mg/dl y de cHDL < 40 mg/dl. Sin embargo, advierte que otros estudios que emplean 1 g/día de la combinación EPA y ácido docosahexanoico no proporcionan beneficio cardiovascular si la trigliceridemia supera los 200 mg/dl. Para reducir el riesgo de pancreatitis cuando los TG sobrepasen los 500 mg/dl, además de seguir una dieta muy baja en grasas e hidratos de carbono simples, indica que se utilicen fibratos, ácidos grasos omega-3 o niacina.

Conclusiones

Las diferencias y similitudes en el tratamiento de la DA y sus componentes de las diferentes guías se muestran en la tabla 4.

En el momento actual, la mayoría de las GPC provenientes del mundo anglosajón no toman en consideración la DA, a excepción de la asociación nacional estadounidense de lipidólogos. Por el contrario, la mayoría de las GPC europeas no británicas reconocen la DA, definen sus componentes y la responsabilizan del riesgo residual de origen lipídico una vez controlado el cLDL en las situaciones más frecuentes asociadas a esta entidad, como son la DM, la obesidad y el síndrome metabólico. Además, proporcionan recomendaciones sobre su diagnóstico y abordaje terapéutico.

Con todo, creemos que es necesaria una mayor concienciación sobre la DA y darle un protagonismo universal en todas las GPC sobre dislipemias, debido al alto riesgo que confiere cuando está presente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Millán Núñez-Cortés J, Díaz Rodríguez A, Blasco M, Pérez Escanilla F, coordinadores. Guía Clínica para la Detección, Diagnóstico y Tratamiento de la Dislipemia Aterogénica en Atención Primaria. SEA, SEMERGEN, semFYC, SEGM; 2013.
2. Carey VJ, Bishop L, Laranjo N, Harshfield BJ, Kwiat C, Sacks FM. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. Am J Cardiol. 2010;106:757-63.
3. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: Consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. J Am Coll Cardiol. 2008;51:1512-24.
4. Cabrera M, Sánchez-Chaparro MA, Valdivielso P, Quevedo-Aguado L, Catalina-Romero C, Fernández-Labandera C, et al; ICARIA (Ibermutuamur CArdiovascular RIsk Assesment) Study Group. Prevalence of atherogenic dyslipidemia: association with risk factors and cardiovascular risk in Spanish working population. "ICARIA" study. Atherosclerosis. 2014;235:562-9.
5. González-Juanatey JR, Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC. Prevalencia y características de la dislipemia en pacientes en prevención primaria y secundaria tratados con estatinas en España. Estudio DYSIS-España. Rev Esp Cardiol. 2011;64:286-94.
6. Millán Núñez-Cortes J, Pedro-Botet Montoya J, Pintó Sala J; Residual Risk reduction initiative y Grupo de Trabajo sobre dislipemia aterogénica. Dislipemia aterogénica y Riesgo Residual. Estado de la cuestión en 2014. Clin Invest Arterioscler. 2014;26:287-92.
7. Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC, González-Timón B, et al. Dislipemia en población diabética tratada con estatinas. Resultados del estudio DYSIS en España. Med Clin (Barc). 2013;141:430-6.
8. Millán Núñez-Cortés J, Mantilla T, Toro R, Mellan Pérez J, Mangas A; Scientific Committee of Hypertriglyceridemia Registry of Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA). Cardiometabolic Risk Related to the Association of Hypertriglyceridemia-Low HDLc. Current Pharm Design. 2016;22:365-71.
9. Valensi P, Avignon A, Chanu B, Nguyen MT, Cosson E. Atherogenic dyslipidemia and risk of silent coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. Cardiovasc Diabetol. 2016;15:104.
10. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. JAMA. 2007;298:786-98.
11. Liu J, Zeng FF, Liu ZM, Zhang CX, Ling WH, Chen YM. Effects of blood triglycerides on cardiovascular and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 61 prospective studies. Lipids Health Dis. 2013;12:159.
12. Andersson C, Lyass A, Vasan RS, Massaro JM, D'Agostino RB, 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;168:878-83.
13. Pedro-Botet J, Flores-le Roux JA, Mostaza JM, Pintó X, De la Cruz JJ, Banegas JR. Dislipemia aterogénica: prevalencia y control en las unidades de lípidos. Rev Clin Esp. 2014;214:491-8.
14. Millán Núñez-Cortés J. Inercia en el manejo de la dislipemia. Clin Invest Arterioscler Hot topics. 2013;6:15-21.
15. Missault L, Witters N, Imschoot. J. High cardiovascular risk and poor adherence to guidelines in 11,609 patients of middle age and older in primary care centres. Eur J Cardiovas Prev Rehabil. 2010;17:593-8.
16. Pedro-Botet J, Mantilla-Morató T, Díaz-Rodríguez 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 Invest Arterioscler. 2016;28:65-70.
17. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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;32:1345-61.
18. Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, Catapano AL, Cosentino F, Elisaf M, et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. Atheroscler Suppl. 2015;19:1-12.

19. Consenso sobre tratamiento farmacológico de la dislipidemia aterogénica con terapia combinada estatina-fenofibrato. Panel Europeo de Expertos. Versión española del Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica. Clin Invest Arterioscler. 2016; 28:87-93.
20. Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea A, Díaz A, et al; Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica de la SEA. Documento de consenso sobre el manejo de la dislipemia aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Clin Invest Arterioscler. 2017;2:89-91.
21. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1—full report. J Clin Lipidol. 2015;9:129-69.
22. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Sikand G, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2—full report. J Clin Lipidol. 2015;9(6 Suppl):S1-122.
23. Bays HE, Jones PH, Orringer CE, Brown WV, Jacobson TA. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2016. J Clin Lipidol. 2016;10(1 Suppl):S1-43.
24. McGuire H, Longson D, Adler A, Farmer A, Lewin I; Guideline Development Group. Management of type 2 diabetes in adults: summary of updated NICE guidance. BMJ. 2016;353:i1575.
25. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016;37:2315-81.
26. Royo-Bordonada MA, Armario P, Lobos Bejarano JM, Pedro-Botet J, Villar Alvarez F, Elosua R, et al; Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. Clin Investig Arterioscler. 2017;29:69-85.
27. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis. 2016; 253:281-344.
28. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol. 2016;68:92-125.
29. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. Can J Cardiol. 2016;32:1263-82.
30. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. Diabetes Care. 2017;40 Suppl 1:S4-5.
31. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2017 executive summary. Endocr Pract. 2017;23:207-38.
32. Brea A, Millán J, Ascaso JF, Blasco M, Díaz A, González-Santos P, et al. Terapia con fibratos: uso racional del fenofibrato 2016. Resumen ejecutivo. Clin Invest Arterioscler. 2016;28:295-301.
33. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2010;363:692-4.
34. Lee M, Saber JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: A meta-analysis. Atherosclerosis. 2011; 217:492-8.
35. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: A systematic review and meta-analysis. J Cardiovasc Pharmacol. 2011;57:267-72.
36. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362: 1563-74.
37. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:1849-61.

Clin Invest Arterioscl. 2017;29**(Supl 2)**:28-32

Sociedad Española de Arteriosclerosis

Clínica e Investigación en ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio

Factores de riesgo asociados a la dislipemia aterogénica

Teresa Mantilla[a,*], Antonio Hernández-Mijares[b] y Juan F. Ascaso[c], en nombre del Grupo de Trabajo de Dislipemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (1) y del grupo de expertos consultados asistentes al *workshop* (2)

[a] *Centro de Salud Universitario Prosperidad, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España*

[b] *Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Dr. Peset, Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España*

[c] *Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universidad de Valencia, Valencia, España*

PALABRAS CLAVE
Dislipemia aterogénica;
Factores de riesgo cardiovascular;
Diabetes mellitus;
Síndrome metabólico;
Hipertensión arterial;
Insuficiencia renal crónica

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte prevenible en España. El control de los factores de riesgo cardiovascular constituye el pilar fundamental para la prevención. Todas las guías de práctica clínica insisten en la importancia de estimar el riesgo cardiovascular global individualizado. La dislipemia aterogénica, que se caracteriza por un aumento de los triglicéridos, un descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y unas partículas de lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas, indica un alto riesgo que aumenta al asociarse a otros factores. Por ello, es importante que en los pacientes con dislipemia aterogénica se detecten y se consigan los objetivos de buen control de los factores de riesgo cardiovascular asociados con modificaciones en el estilo de vida y fármacos, si son necesarios.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS
Atherogenic dyslipidaemia;
Cardiovascular risk factors;
Diabetes mellitus;
Metabolic syndrome;

Risk factors associated with atherogenic dyslipidaemia

Abstract

Cardiovascular disease is the first cause of preventable death in Spain. Cardiovascular risk factor control is the cornerstone of prevention. All clinical practice guidelines stress the importance of individualised estimation of overall cardiovascular risk. Atherogenic dyslipidaemia, which is characterised by increased triglyceride levels, decreased high-density lipoprotein cholesterol, and small, dense, low-density lipoprotein particles, indicates high risk that is increased

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: tmantilla5@yahoo.es (T. Mantilla).

(1) Mariano Blasco, Ángel Brea, Ángel Díaz, Jesús Millán, Juan Pedro-Botet y Xavier Pintó.

(2) José Alberto Alameda Díaz, María Pilar Alonso Álvarez, Artemio Álvarez Cosmea, Joaquín Antón Martínez, Manuel Barral Castro, Rosa María Burgo López, José Ignacio Calles Romero, Manuel Cayón Blanco, Antonio Cansino Osuna, Jose Manuel Carvajal Jaén, Florentino Casal Álvarez, Beatriz Cigarrán Vicente, Manuel Jesús Correa Ordoñez, María José Gamero Samino, José Miguel Hernández Rey, Alfonso López Alba, José Carlos Pérez Sánchez, Iria Pinal Osorio, Alma María Prieto Tenreiro, Antonio Ángel Regueiro Martínez, Juan Tomás Rodríguez Cayazzo y Jorge Manuel Romero Requena.

0214-9168/ © 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Hypertension;
Chronic renal
insufficiency

when associated with other factors. Therefore, it is important to detect atherogenic dyslipidaemia and achieve cardiovascular risk factor targets through lifestyle modifications and drug therapy, if necessary.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) siguen siendo la primera causa de muerte en España y aunque la mortalidad ajustada por edad ha descendido, no ha ocurrido igual con la morbilidad. Este descenso se ha debido al mejor control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), sobre todo la actuación sobre el tabaquismo y el mejor control de la presión arterial (PA) y de la dislipemia. En la otra cara de la moneda hay un aumento de personas con sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico (SM) y diabetes mellitus (DM), por lo que se puede hablar de la epidemia del siglo XXI.

Todas las guías de práctica clínica y prevención de las enfermedades cardiovasculares publicadas en los 2 últimos años, la Guía Europea de Prevención Cardiovascular[1] y la adaptación de dichas guías en la población española realizada por el CEIPC (Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular)[2], indican los cambios que se pueden realizar para disminuir la incidencia y prevalencia tanto con estrategias poblacionales como individuales. Nadie pone en duda, en este momento, que es un problema de salud pública y, por tanto, no solo los profesionales sanitarios están implicados.

Estimar el riesgo cardiovascular (RCV) global de forma individualizada es imprescindible si queremos disminuir el riesgo de presentar un episodio cardiovascular y/o mortalidad por esa causa. Las Tablas de Cálculo de Riesgo del Proyecto SCORE[3] son muy útiles para estimar el RCV en personas que no han sufrido un episodio, y ya están publicadas las tablas SCORE para personas de más de 65 años[4]. Asimismo, las guías indican qué personas son de alto riesgo y, por tanto, no es necesario utilizar las tablas (pacientes que ya han sufrido un episodio cardiovascular, DM, hiperlipemias familiares, insuficiencia renal crónica, SM, los que presentan un FRCV muy elevado).

Las modificaciones en el estilo de vida (MEV), el control y reducción de los FRCV explicando los objetivos a las personas, consiguen disminuir los episodios.

El objetivo de este artículo es recordar los FRCV asociados a la dislipemia aterogénica (DA), introduciendo las aportaciones de todos los médicos que participaron en el taller del Día de la Dislipemia Aterogénica para introducirlas y mantenerlas en la consulta diaria y así mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir la morbimortalidad por ECV.

Definición de dislipemia aterogénica

La DA se caracteriza por el aumento de los valores plasmáticos de triglicéridos (TG) totales y descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), junto a un aumento de las lipoproteínas ricas en TG y portadoras de apolipoproteína B (apoB) y un predominio de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas (tabla 1)[5].

Tabla 1 Dislipemia aterogénica

TG	> 150 mg/dl
cHDL	< 40 mg/dl en varones y < 45 mg/dl en mujeres
cLDL	> 100 mg/dl
c-no-HDL	> 130 mg/dl
CT/cHDL	> 5 en varones y > 4,5 en mujeres
LDL pequeñas y densas	TG/cHDL > 2

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; c-no-HDL: colesterol no-HDL; CT: colesterol total; LDL: lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.

La DA se asocia característicamente a patologías muy prevalentes en nuestra sociedad, como la obesidad abdominal, la diabetes, el SM y la hipertensión, que son situaciones o FRCV, y su presencia aumenta el riesgo de ECV que esta dislipemia ya tiene "per se", llevando a todos los casos a una situación de alto o muy alto RCV.

Las guías de práctica clínica indican la importancia de detectar a las personas con este perfil lipídico, ya que su RCV está aumentado.

Síndrome metabólico

La mayoría de los factores hasta ahora comentados se incluyen dentro del llamado SM, que ha sido definido por múltiples fórmulas; posiblemente la más aceptada actualmente es la consensuada entre diferentes sociedades científicas y publicada en 2009 (tabla 2)[6].

Dentro del SM hay pacientes que ya presentan un episodio cardiovascular o DM y otro grupo, muy importante para la prevención, donde la suma de los FRCV aumenta su riesgo; en estos, las MEV y el tratamiento farmacológico, en su caso, disminuirán el riesgo.

El estudio ENRICA[7], realizado en España (2008-2010) para conocer la prevalencia del SM y el tratamiento, publicó que la prevalencia del SM era del 27,7% y aumentaba con la edad, siendo la obesidad abdominal y la PA elevada los 2 FRCV más frecuentes. También destaca que un tercio de las personas con SM no había recibido consejo sobre dieta adecuada, ejercicio físico o cese del hábito tabáquico, concluyendo la importancia de medidas tanto clínicas como de salud pública.

No hay duda de que el conjunto de los componentes del SM predice mortalidad cardiovascular y el desarrollo de DM. Se ha establecido que la presencia de SM, independientemente de los factores individuales que lo componen, está asociada a un incremento por 2 de ECV y por 1,5 de mortalidad por todas

Tabla 2 Criterios diagnósticos de síndrome metabólico*

Glucemia en ayunas	> 100 mg/dl o en tratamiento hipoglucemiante
Perímetro de cintura	> 94 cm en varones y > 80 cm en mujeres (caucásicos)
TG plasmáticos	≥ 150 mg/dl o en tratamiento específico
cHDL	< 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres o con tratamiento específico
PA	Sistólica ≥ 130 mmHg o diastólica ≥ 85 mmHg o con tratamiento hipotensor

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; PA: presión arterial; TG: triglicéridos.
*El diagnóstico de síndrome metabólico se establece con la presencia de 3 de estos 5 criterios.

las causas[8]. En otras poblaciones, el incremento de mortalidad asociada a SM, en sujetos no diabéticos, fue alto (*hazard ratio* [HR]: 2,32)[9]. Otros estudios, a largo plazo, de 20 años de seguimiento, relacionan SM con aumento de mortalidad en sujetos con enfermedad coronaria estable[10].

Por todo esto, la presencia de SM incrementa el riesgo de ECV en los sujetos con DA y en aquellos que sin tener DM presentan el resto de los FRCV asociados al SM. Esta situación clínica obliga a aumentar las MEV e intensificar el tratamiento al aumentar el riesgo global del paciente.

Obesidad abdominal

La obesidad abdominal, definida por un aumento del perímetro de cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres, se asocia también con un aumento de riesgo cardiovascular, independientemente de la presencia de los factores de riesgo asociados al SM antes descrito.

En el estudio enKid[11] se estima la prevalencia de obesidad infantil en el 13,9% y la suma de obesidad y sobrepeso en el 26,3%. Por ello, en niños y adolescentes la obesidad es un problema de salud pública que se ha triplicado en los últimos 15 años. En este grupo de población, la utilización del índice de masa corporal no es útil y, por ello, se han desarrollado percentiles para detectar precozmente la obesidad y el sobrepeso teniendo en cuenta la edad del niño, del adolescente y del adulto hasta los 28 años[12].

La obesidad abdominal se relaciona con un aumento de hormonas (leptina, angiotensinógeno, cortisol, etc.) y citocinas que lleva a un estado de inflamación crónica y estrés oxidativo, produciendo una lesión endotelial y desarrollo de las lesiones ateroscleroses. Se ha demostrado una relación independiente de otros FRCV entre obesidad abdominal, medida por tomografía computarizada, y la presencia de ECV, con un HR de 1,43[13]. Otros estudios encuentran una relación mayor con un HR 2,72 para el conjunto de episodios cardiovasculares mayores[14].

Por ello, la presencia de obesidad abdominal ha de considerarse como un factor que incrementa el RCV asociado a la DA.

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es un importante factor de riesgo de muerte prematura, accidente cerebrovascular y ECV[15]. La relación positiva entre la HTA y el RCV se ha observado en varones y mujeres de todas las edades, razas, grupos étnicos y países[16]. Situación importante, ya que más del 60% de los pacientes con hipertensión en todo el mundo no están controlados[17]. El control de la PA para llegar a los objetivos recomendados por las directrices nacionales e internacionales, < 140/90 mmHg, lleva a una reducción de la ECV[18,19].

La medida de la PA se recomienda para el cribado y el diagnóstico de la hipertensión, que debe basarse en al menos 2 medidas de PA por visita y en al menos 2 visitas. Si la PA está solo ligeramente elevada, se deben realizar mediciones repetidas durante un período de varios meses para lograr una definición aceptable de la PA "normal" del individuo y decidir sobre el inicio del tratamiento con fármacos[20,21].

La decisión de comenzar el tratamiento farmacológico depende no solo del nivel de PA, sino también del RCV total, que en el caso de la DA hay que considerarlo muy elevado.

Este riesgo aumenta si tenemos hipertrofia ventricular en el electrocardiograma o en la ecografía cardíaca y si existe microalbuminuria asociada a la HTA.

Por tanto, la determinación de la PA, un correcto diagnóstico de la hipertensión y descartar la HTA secundaria debe llevarnos a una actitud proactiva, introduciendo los cambios en el estilo de vida y utilizando los fármacos adecuados para conseguir el objetivo de PA en ese paciente concreto.

Diabetes mellitus

Las recomendaciones de consenso, basadas en numerosas evidencias, indican que la diabetes, en la mayoría de los casos, debe considerarse una situación de alto RCV. La discusión sobre si la diabetes es igual o no a la prevención secundaria, no tiene sentido. En un estudio reciente se demuestra que, tras seguimiento de 10 años, las curvas de supervivencia de diabéticos y sujetos que han padecido un infarto de miocardio, son prácticamente similares. En general, con algunas pequeñas matizaciones, podemos decir que la DM tipo 2 cursa con alto o muy alto RCV[22].

Se ha establecido por las principales sociedades científicas que la DM debe ser considerada como:

- Muy alto RCV, cuando se asocia a enfermedad de órgano diana (microalbuminuria) o a un FRCV mayor (consumo de tabaco, hipercolesterolemia o hipertensión grave) o a ECV de cualquier localización.
- Alto RCV en la mayoría de las personas con diabetes, con excepción de sujetos jóvenes (< 40 años de edad) con diabetes tipo 1 sin ningún FRCV; este subgrupo podría ser considerado con riesgo leve o moderado.

Se establece, como en todas las situaciones de prevención cardiovascular, que el objetivo primario en la diabetes tipo 2 es el colesterol unido a LDL (cLDL)[23].

- En situación de muy alto riesgo, el objetivo cLDL es < 70 mg/dl, o una reducción > 50% si el cLDL está entre 70 y 135 mg/dl.

- En situación de alto RCV, el objetivo cLDL es < 100 mg/dl, o una reducción > 50% si el cLDL está entre 100 y 200 mg/dl.
- En los casos con riesgo moderado o bajo, la recomendación de cLDL es < 115 mg/dl.

La reciente publicación en este mismo año de las guías de la American Association of Clinical Endocrinologists[24], divide a los pacientes en 5 grupos según riesgo y todavía recomienda objetivos más estrictos de LDL en pacientes con DM.

Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) es otra alteración frecuente en nuestra población; en mayores de 45 años el 7% de la población tiene un FGe (filtrado glomerular estimado) < 60 ml/min/1,73^2. La incidencia de ECV y mortalidad global duplica a la de la población con función renal normal, siendo de 1,55 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,02-2,35) para el estadio II, de 1,72 para el IIIa, de 1,90 para el estadio IIIb y de 4,29 (IC del 95%, 1,78-10,32) para el IV (tabla 3).

En personas sin enfermedad vascular manifiesta, incluso en las etapas más tempranas de la ERC, se asocia con un exceso de riesgo de enfermedad coronaria[25,26].

La insuficiencia renal crónica (IRC) es un FRCV que debe detectarse en atención primaria, en muchas ocasiones es prevenible y cuando se diagnostica debe ser estadificada, valorar la progresión y realizar el tratamiento adecuado, ya que es mayor el porcentaje de pacientes con IRC que fallecen por una complicación cardiovascular que los que requieren un tratamiento sustitutivo renal; así se ha recogido en las guías KDIGO[27] y en el Documento de Consenso SEN-Semfyc[28] sobre la ERC.

Es muy importante el control estricto de los FRCV asociados, la revisión de todos los fármacos que toma el paciente, teniendo en cuenta el FG, evitar los fármacos que empeoren la función renal, como los antiinflamatorios no esteroideos, evitar los fármacos nefrotóxicos, como los aminoglucósidos, y los contrastes radiológicos, y realizar un control analítico frecuente si se utilizan fármacos ahorradores de potasio para conseguir disminuir el RCV del paciente con IRC. En ancianos y diabéticos, las recomendaciones se centran en los fármacos utilizados para la diabetes con ajuste de dosis según su función renal.

Tabla 3 Enfermedad renal crónica en estadificación según filtrado glomerular estimado (FGe)

FGe	Grado	Aumento del riesgo cardiovascular
≥ 90	I	
60-89	II	1,55
45-59	IIIa	1,72
30-44	IIIb	1,90
15-29	IV	4,29
< 15	V o terminal	

Conclusiones

Todos los FRCV reseñados anteriormente, asociados a la DA aumentan el RCV por 2-3 veces, lo que transforma esta dislipemia en una situación grave de alto RCV. Por tanto, habrá que buscar en todo sujeto con DA estos FRCV para corregirlos con las MEV y tratamiento adecuados y así mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016;37:2315-81.
2. Royo-Bordonada MA, Armario P, Lobos JM, Pedro-Botet JC, Villar F, Elosua E, et al. Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. Clin Investig Arterioscler. 2017;29:69-85.
3. Conroya R, Pyorala K, Fitzgeralda P, Sans S, Menottid A, De Backere G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. Eur Heart J. 2003;24:987-1003.
4. Brotons C, Moral I, Fernández D, Cuixart L, Muñoz A, Soteras A, et al. Clinical consequences of using the new cardiovascular risk tables SCORE OP in patients aged over 65 years. Med Clin (Barc). 2016;147:381-6.
5. Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea A, Díaz A, et al; Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica de la SEA. Documento de consenso sobre el manejo de la dislipemia aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Clin Invest Arterioscler. 2017. [En prensa].
6. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009;120:1640-5.
7. Guallar-Castillón P, Pérez RF, López García E, León-Muñoz L, Teresa Aguilera MT, Graciani A, et al. Magnitud y manejo del síndrome metabólico en España en 2008-2010: Estudio ENRICA. Rev Esp Cardiol. 2014;67:367-73.
8. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010;56:1113-32.
9. Won KB, Chang HJ, Han D, Sung J, Choi SY. Metabolic syndrome predicts long-term mortality in subjects without established diabetes mellitus in asymptomatic Korean population: A propensity score matching analysis from the Korea Initiatives on Coronary Artery Calcification (KOICA) registry. Medicine (Baltimore). 2016;95:e5421.
10. Younis A, Younis A, Tzur B, Peled Y, Shlomo N, Goldenberg I, et al. Metabolic syndrome is independently associated with increased 20-year mortality in patients with stable coronary artery disease. Cardiovasc Diabetol. 2016;15:149.
11. Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Obesidad infan-

til y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998-2000). Med Clin (Barc). 2003;121:725-32.
12. De Arriba Muñoz A, López Úbeda M, Rueda Caballero C, Labarta Aizpún J, Ferrández Longás F. Valores de normalidad de índice de masa corporal y perímetro abdominal en población española desde el nacimiento a los 28 años de edad. Nutr Hosp. 2016;33:887-93.
13. Ladeiras-Lopes R, Sampaio F, Bettencourt N, Fontes-Carvalho R, Ferreira N, Leite-Moreira A, et al. The ratio between visceral and subcutaneous abdominal fat assessed by computed tomography is an independent predictor of mortality and cardiac events. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2017;70:331-7.
14. Kunimura A, Ishii H, Uetani T, Harada K, Hirayama K, Harata S, et al. Impact of adipose tissue composition on cardiovascular risk assessment in patients with stable coronary artery disease. Atherosclerosis. 2016;251:206-12.
15. Patel SA, Winkel M, Ali MK, Narayan KM, Mehta NK. Cardiovascular mortality associated with 5 leading risk factors: national and state preventable fractions estimated from survey data. Ann Intern Med. 2015;163:245-53.
16. Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Sierra C, De la Sierra A, Hernandez del Rey R, et al; Spanish Society of Hypertension ABPM Registry investigators. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20,000-patient database in Spain. J Hypertens. 2007;25:977-84.
17. Zechmann S, Senn O, Valeri F, Neuner-Jehle S, Rosemann T, Djalali S; FIRE Study Group. The impact of an individualized risk-adjusted approach on hypertension treatment in primary care. J Clin Hypertens (Greenwich). 2017;19:510-8.
18. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC para el manejo de la hipertensión arterial (2013). Grupo de Trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Hipertensión. 2013;30 Supl 3:4-91.
19. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014; 311(5):507-20.
20. Authors/Task Force Members, Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 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 J Prev Cardiol. 2016;23:NP1-96.
21. Qaseem A, Wilt TJ, Rich R, Humphrey L, Frost J, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians and the Commission on Health of the Public and Science of the American Academy of Family Physicians. Pharmacologic Treatment of Hypertension in Adults Aged 60 Years or Older to Higher Versus Lower Blood Pressure Targets: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. Ann Intern Med. 2017;166:430-7.
22. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. N Engl J Med. 2014;370:1514-23.
23. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016;37:2315-81.
24. AACE 2017 Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease - Executive Summary Complete Appendix to Guidelines available at http://journals.aace.com. Endocr Pract. 2017;2;23:479-97.
25. Jha V, Arici M, Collins AJ, Garcia-Garcia G, Hemmelgarn BR, Jafar TH, et al; Conference Participants. Understanding kidney care needs and implementation strategies in low- and middle-income countries: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2016;90:1164-74.
26. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Aspelund T, Danesh J, Gudnason V. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. BMJ. 2010;341:c4986.
27. KDIGO: Kidney Disease: improving global outcomes. Disponible en: http://www.kdigo.org/
28. Alcázar R, Egocheaga MA, Orte L, Lobos JM, González Parra E, Álvarez Guisasola F, et al. Sociedad Española de Nefrología (SEN). Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC). Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. Nefrologia. 2008;3:273-82.

Clin Invest Arterioscl. 2017;29(**Supl 2**):33-37

Sociedad Española de Arteriosclerosis

Clínica e Investigación en ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio

Fibratos y protección vascular

Juan Pedro-Botet[a,*] y Mariano Blasco[b], en nombre del Grupo de Trabajo de Dislipemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (1) y del grupo de expertos consultados asistentes al *workshop* (2)

[a] *Unitat de Lípids i Risc Vascular, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España*

[b] *Centro de Salud Delicias Sur, Área Sanitaria III, Zaragoza, España*

PALABRAS CLAVE
Aterosclerosis;
Fibratos;
Fenofibrato;
Protección vascular

Resumen

Los pacientes con dislipemia aterogénica no han sido la base de ningún ensayo clínico, por lo que el efecto de los fibratos puede haber sido infraestimado en los estudios realizados hasta la fecha. Los fibratos, además de mejorar el perfil lipídico, presentan efectos protectores de la pared vascular a través de modular el papel de las lipoproteínas ricas en triglicéridos en la aterogénesis, mejoran el flujo de reserva coronario y la rigidez arterial, y mediante el efecto de los PPARα activados en las células endoteliales y musculares lisas de la pared arterial. En la presente revisión analizamos la posible protección vascular de los fibratos y los posibles mecanismos implicados.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS
Atherosclerosis;
Fibrates;
Fenofibrate;
Vascular protection

Fibrates and vascular protection

Abstract

Patients with atherogenic dyslipidaemia have not been the focus of any clinical trials, and thus the effect of fibrates may have been underestimated to date. In addition to improving lipid profile, fibrates have protective effects on the vascular wall through modulation of the role of triglyceride-rich lipoproteins in atherogenesis, enhancing coronary reserve flow and arterial stiffness, and through the effect of activated PPARα in smooth muscle and endothelial cells of the arterial wall. In the present review, we analyse the possible vascular protective effect of fibrates and the possible mechanisms involved.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: JPedrobotet@parcdesalutmar.cat (J. Pedro-Botet).

(1) Juan F. Ascaso, Ángel Brea, Ángel Díaz, Antonio Hernández-Mijares, Teresa Mantilla, Jesús Millán y Xavier Pintó.

(2) Rafael Crespo Sabarís, Luis Ángel Cuellar Olmedo, Daniel Escribano Pardo, Francisco Javier García-Norro Herreros, Juan Girbés Borrás, Diego Godoy Rocati, Ignacio Goicolea Opacua, Fernando Goñi Goicoechea, Luis Otegui Ilarduya, Adrián Juanes de la Peña, Luis Lample Lacasa, Sergio Martínez Hervás, María Carmen Martínez Vernia, Alfonso Pérez del Molino Castellanos, Francisco Javier Montoro Marti, Vicente Pascual Fuster, Belén Roig Espert, Lucio Sánchez Cabrero, Juan José Tamarit García, Gregorio Tiberio López, Francisco Valls Roca y Alfredo Yoldi Arrieta.

0214-9168/ © 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introducción

La eficacia clínica de los fibratos procede principalmente de 5 ensayos de intervención, prospectivos y aleatorizados: Helsinki Heart Study (HHS)[1], Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT)[2], Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study[3], Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD)[4] y Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)[5] (tabla 1). Aunque el HHS[1] y el VA-HIT[2] demostraron una reducción significativa de los objetivos cardiovasculares en prevención primaria y secundaria, respectivamente, con gemfibrocilo, ni el FIELD[4] ni el ACCORD[5] mostraron beneficios cardiovasculares. Se han descrito disminuciones en las tasas de infarto de miocardio no fatal, pero a menudo como resultado del análisis post hoc, siendo el efecto más evidente en sujetos con valores elevados de triglicéridos (TG) y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) bajo[6]. Un reciente metaanálisis y revisión sistemática de la asociación entre la reducción del riesgo cardiovascular y las diferentes estrategias hipolipemiantes concluyó que solo las estatinas y los fármacos no estatina que actúan a través de la regulación al alza de la expresión del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se asocian a una similar reducción del riesgo de episodios cardiovasculares graves por cambio en la concentración de colesterol unido a LDL (cLDL)[7]. Los resultados de 3 metaanálisis coetáneos confirman que los fibratos reducen los episodios cardiovasculares graves en pacientes con TG altos y cHDL bajo, pero sin disminuir la mortalidad cardiovascular ni total[8-10]. Es de destacar que los pacientes con dislipemia aterogénica, es decir, TG altos y cHDL bajo, no han sido la base de ningún ensayo clínico, por lo que el efecto de los fibratos puede haber sido infraestimado en los estudios realizados hasta la fecha[11,12]. Por ello, consideramos de interés analizar la posible protección vascular de los fibratos y los posibles mecanismos implicados.

Estudios angiográficos

Las primeras evidencias de la protección vascular de los fibratos proceden de los estudios angiográficos efectuados para valorar la progresión/regresión de la enfermedad aterosclerosa. En este sentido, el Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT)[13] en varones supervivientes de un infarto de miocardio antes de los 45 años, con evidencia angiográfica de al menos una lesión coronaria significativa, objetivó que los tratados con bezafibrato mostraron con respecto al grupo placebo un efecto del tratamiento de 0,13 mm (intervalo de confianza del 95%, 0,10-0,15; p = 0,049) en el cambio medio del mínimo diámetro vascular, y una menor incidencia acumulada de episodios coronarios (3 frente a 11 pacientes; p = 0,02).

Sobre la base de los hallazgos del estudio BECAIT[13] y a que el cHDL bajo es una de las alteraciones lipídicas más frecuentes en los pacientes con enfermedad cardíaca coronaria, se planteó el Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) en pacientes con cirugía de revascularización coronaria y cHDL bajo como principal alteración lipídica[14]. Los pacientes tratados con gemfibrozilo mostraron una significativa menor progresión de la aterosclerosis comparados con el grupo placebo, así como una marcada reducción de nuevas lesiones en los pontajes aortocoronarios (p < 0,001).

Finalmente, el Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS)[15] fue diseñado y llevado a cabo en colaboración con la Organización Mundial de la Salud para demostrar si la normalización de la dislipemia diabética se acompañaba de un enlentecimiento en la progresión de la aterosclerosis coronaria en pacientes con diabetes tipo 2 con aceptable control metabólico y, al menos, una lesión coronaria en el estudio angiográfico. Después de un seguimiento mínimo de 3 años, el grupo tratado con fenofibrato mostró un menor incremento en el diámetro de la estenosis, un menor descenso en el mínimo diámetro de la luz vascular y un menor descenso del diámetro medio (fig. 1); aunque el estudio no se diseñó para analizar objetivos clínicos, se registraron menos episodios cardiovasculares comparado con el grupo placebo (38 frente a 50, reducción del 23%).

Mecanismos vasculoprotectores

En un reciente estudio llevado a cabo en 1.080 pacientes asintomáticos con diabetes tipo 2, electrocardiograma en reposo normal, por lo menos 1 factor de riesgo cardiovascular y una concentración de cLDL < 3,35 mmol/l (130 mg/dl),

Tabla 1 Principales estudios clínicos con fibratos

Estudio (fármaco)	Objetivo principal: cohorte completa (p)	Subgrupo específico: criterio lipídico	Objetivo primario: subgrupo (p)
Helsinki Heart Study, HHS[1] (gemfibrozilo)	–34% (0,02)	TG > 200 mg/dl cLDL/cHDL > 5	Post-hoc –71% (< 0,005)
Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial, VA-HIT[2] (gemfibrozilo)	–22% (0,006)	TG ≥ 150 mg/dl	Post-hoc –27% (0,01)
Bezafibrate Infarction Prevention, BIP[3] (bezafibrato)	–7,3% (0,24)	TG ≥ 200 mg/dl	Post-hoc –39,5% (0,02)
Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes, FIELD[4] (fenofibrato)	–11% (0,16)	TG ≥ 204 mg/dl cHDL < 42 mg/dl	Post-hoc –27% (0,005)
Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, ACCORD[5] (fenofibrato)	–8% (0,32)	TG ≥ 204 mg/dl cHDL < 34 mg/dl	Preespecificado –31%

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.

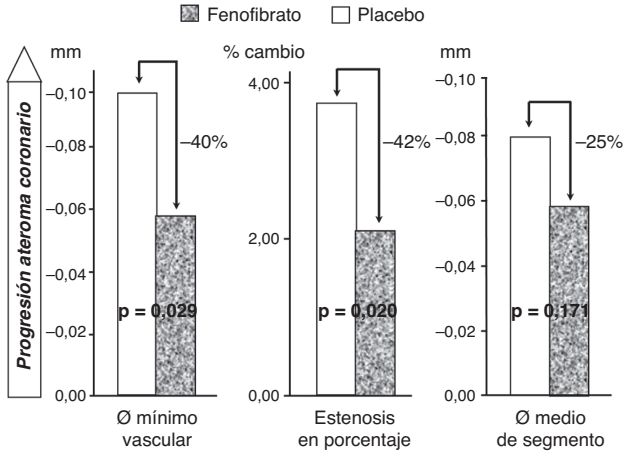


Figura 1 Principales resultados del Diabetes Atherosclerosis Intervention Study[15].

la presencia de dislipemia aterogénica se asoció con un mayor riesgo de isquemia miocárdica silente y enfermedad coronaria angiográfica silenciosa[16]. Ello pone de relieve la importancia de la dislipemia aterogénica como marcador de una elevada carga cardiovascular residual.

Si bien el colesterol es un prerrequisito para la formación de la placa de ateroma, no debemos olvidar que algunas lipoproteínas ricas en TG pueden ser también aterogénicas[17]. Estas lipoproteínas comprenden una gran variedad de partículas que difieren en tamaño, densidad, composición de lípidos y apoproteínas (apo). Existe una relación inversa entre el tamaño de las lipoproteínas y su capacidad de cruzar la barrera endotelial para entrar en la íntima arterial. Los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) grandes (unidad de flotación Svedberg [Sf] 60 a 400) no son capaces de entrar en la pared arterial, mientras que las VLDL pequeñas (Sf 20 a 60) e IDL (lipoproteínas de densidad intermedia, Sf 12 a 20) pueden entrar en la íntima arterial. El contenido apoproteico también determina la capacidad aterogénica de las lipoproteínas ricas en TG. En este sentido, las VLDL ricas en apoC-III tienen un mayor poder aterogénico al disminuir la actividad lipolítica de la lipoproteinlipasa (LPL), disminuir la captación de VLDL por el receptor, aumentar el tiempo de residencia de las VLDL en la circulación sanguínea y, en consecuencia, una mayor exposición de la pared arterial a las partículas aterogénicas.

Los conocidos efectos de los fibratos sobre el perfil lipídico plasmático tienen lugar a través de los receptores nucleares denominados receptores activados de proliferación alfa (PPARα). La activación de PPARα aumenta la expresión de la LPL y reduce la expresión de apoC-III, un inhibidor de la LPL, con el efecto de aumentar la lipólisis, dando como resultado una reducción de los valores de TG (fig. 2).

Por otra parte, los agonistas PPARα como los fibratos tienen el potencial de frenar la secreción de quilomicrones reduciendo la esterificación del colesterol y aumentando la oxidación de ácidos grasos en el enterocito[18]. Reyes-Soffer et al[19] examinaron la respuesta de la lipemia posprandial en un subgrupo de participantes del estudio ACCORD Lipid. La combinación simvastatina/fenofibrato redujo la trigliceridemia posprandial de forma similar en todos los participantes en comparación con el grupo de simvastatina en monoterapia. Sin embargo, los valores de quilomicrones (que contenían apoB48) se redujeron solo en los pacientes que tenían los TG plasmáticos basales elevados en ayunas.

Una de las consecuencias de los valores elevados de lipoproteínas posprandiales y sus remanentes es la disminución de la elasticidad vascular. Chan et al[20] examinaron la relación entre la quilomicronemia posprandial y la concentración de partículas remanentes con la vasodilatación mediada por flujo en pacientes diabéticos, obesos y dislipémicos (TG > 1,8 mmol/l y/o cHDL < 0,8 mmol/l). Los pacientes reclutados se estudiaron al inicio y después de la aleatorización de monoterapia con fenofibrato (200 mg) o placebo durante 12 semanas. El principal hallazgo fue la asociación inversa entre el cambio en los valores de apoB48 y el cambio en la vasodilatación mediada por flujo en respuesta al tratamiento con fenofibrato. Ello sugiere que la reducción de los valores de lipoproteínas posprandiales en respuesta al tratamiento con fenofibrato puede mejorar la función endotelial.

Por otra parte, el tratamiento con fenofibrato mejoró significativamente la reserva de velocidad del flujo coronario y la rigidez arterial, determinadas por ecografía Doppler no invasiva y por la velocidad de la onda de pulso, respectivamente, en pacientes con hipertrigliceridemia[21].

Los PPARα se expresan en las células endoteliales[22], células musculares lisas vasculares[23], monocitos/macrófagos[24] y células T[25]. La activación de PPARα comporta la represión de la señalización NF-κB con la consiguiente disminución de la producción de citocinas inflamatorias en diferentes tipos celulares[26] (fig. 3). Los agonistas sintéticos de los PPARα, como el ácido fenofíbrico, disminuyen la expresión de las moléculas de citoadhesión vascular-1 (VCAM-1) inducida por citocinas y, por lo tanto, limitan la adhesión de monocitos a las células endoteliales estimuladas[24,27].

Bulhak et al[28] demostraron que la activación de PPARα protege el miocardio de la lesión de isquemia-reperfusión en una rata diabética tipo 2 a través de la activación de la vía fosfatidil inositol-3 cinasa-Akt/PKB, así como liberando el óxido nítrico (ON). En otro estudio, el agonista PPAR-WY 14643 mejoró el valor de ON y la endotelina-1 y proporcionó la protección del miocardio de rata frente a la lesión por isquemia/reperfusión[29]. Se han descrito efectos similares de reducción del tamaño del infarto de miocardio en ratas diabéticas para el ligando antidiabético PPARγ, pioglitazona[30].

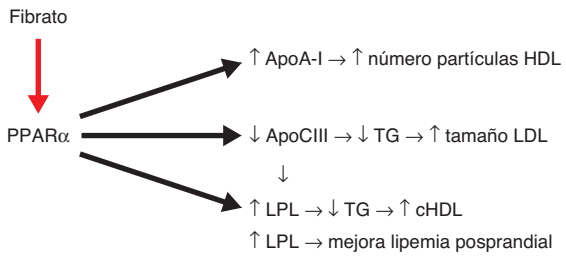


Figura 2 Efectos lipídicos de los fibratos a través de la activación de los receptores activados de proliferación alfa (PPARα). Apo: apolipoproteínas; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LPL: lipoproteinlipasa; TG: triglicéridos.

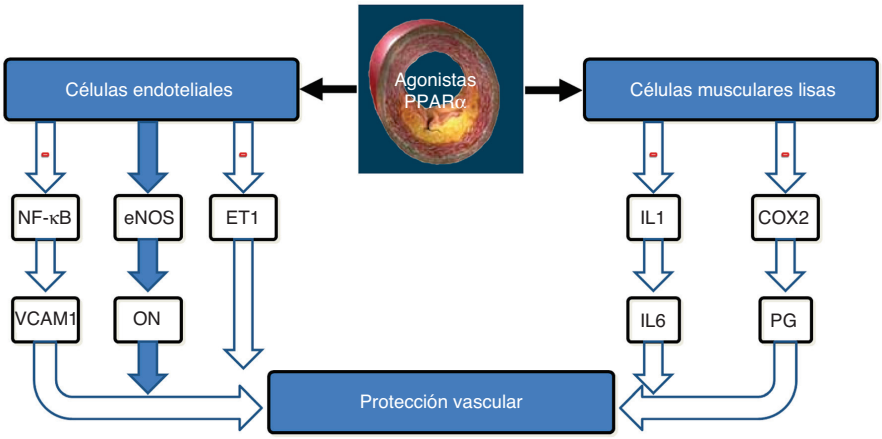


Figura 3 Efecto de la activación de los receptores activados de proliferación alfa (PPARα) en las células endoteliales y musculares lisas de la pared arterial. COX2: ciclooxigenasa 2; eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; ET1: endotelina1; IL: interleucina; NF-κB: factor nuclear-kappa B; ON: óxido nítrico; PG: prostaglandinas; VCAM1: molécula de citoadhesión vascular-1.

Conclusión

Los fibratos, además de mejorar el perfil lipídico, presentan efectos protectores de la pared vascular a través de disminuir la progresión de la aterosclerosis, modular el papel de las lipoproteínas ricas en TG en la aterogénesis, mejorar el flujo de reserva coronario y la rigidez arterial, y mediante el efecto de los PPARα activados en las células endoteliales y musculares lisas de la pared arterial.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo 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;317:1237-45.
2. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, 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; 341:410-8.
3. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group, Israel. Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. Distribution, intercorrelations, and significance for risk classification in 6,700 men and 1,500 women. Circulation. 1992;86:839-48.
4. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:1849-61.
5. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362: 1563-74.
6. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2010;363:692-4.
7. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2016;316:1289-97.
8. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2010;375:1875-84.
9. 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;217:492-8.
10. Bruckert E1, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. J Cardiovasc Pharmacol. 2011;57:267-72.
11. Tenkanen L, Mänttäri M, Kovanen PT, Virkkunen H, Manninen V. Gemfibrozil in the treatment of dyslipidemia: an 18-year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study. Arch Intern Med. 2006;166:743-8.
12. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. Diabetes Care. 2009;32:493-8.
13. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, De Faire U. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. Lancet. 1996;347:849-53.
14. Frick MH, Syvanne M, Nieminen MS, Kauma H, Majahalme S, Virtanen V, et al. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. Lopid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. Circulation. 1997;96:2137-43.
15. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. Lancet. 2001;357:905-10.
16. Valensi P, Avignon A, Sultan A, Chanu B, Nguyen MT, Cosson E. Atherogenic dyslipidemia and risk of silent coronary artery di-

sease in asymptomatic patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. Cardiovasc Diabetol. 2016;15:104.
17. Toth PP. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. Vasc Health Risk Manag. 2016;12:171-83.
18. Millar JS. Novel benefits of peroxisome proliferator-activated receptors on cardiovascular risk. Curr Opin Lipidol. 2013;24:233-8.
19. Reyes-Soffer G, Ngai CI, Lovato L, Karmally W, Ramakrishnan R, Holleran S, et al. Effect of combination therapy with fenofibrate and simvastatin on postprandial lipemia in the ACCORD lipid trial. Diabetes Care. 2013;36:422-8.
20. Chan DC, Wong AT, Yamashita S, Watts GF. Apolipoprotein B-48 as a determinant of endothelial function in obese subjects with type 2 diabetes mellitus: effect of fenofibrate treatment. Atherosclerosis. 2012;221:484-9.
21. Wang G, He L, Liu J, Yu J, Feng X, Li F, et al. Coronary flow velocity reserve is improved by PPAR-α agonist fenofibrate in patients with hypertriglyceridemia. Cardiovasc Ther. 2013;31:161-7.
22. Marx N, Sukhova G, Collins T, Libby P, Plutzky J. PPAR alpha activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule 1 expression in human endothelial cells. Circulation. 1999;99:3125-31.
23. Marx N, Schönbeck U, Lazar MA, Libby P, Plutzky J. Peroxisome proliferator activated receptor activators inhibit gene expression and migration in human vascular smooth muscle cells. Circ Res. 1998;83:1097-103.
24. Neve BP, Corseaux D, Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart JC, Duriez P, et al. PPAR alpha agonists inhibit tissue factor expression in human THP-1 cells, monocytes and macrophages. Circulation. 2001;103:207-12.
25. Marx N, Kehrle B, Kohlhammer K, Grüb M, Koenig W, Hombach V, et al. PPAR activators as anti-inflammatory mediators in human T lymphocytes: implications for atherosclerosis and transplantation-associated arteriosclerosis. Circ Res. 2002; 90: 703-10.
26. Neve BP, Fruchart JC, Staels B. Role of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in atherosclerosis. Biochem Pharmacol. 2000;60:1245-50.
27. Marx N, Duez H, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis: regulators of gene expression in vascular cells. Circ Res. 2004;94:1168-78.
28. Bulhak AA, Jung C, Ostenson CG, Lundberg JO, Sjöquist PO, Pernow J. PPAR-alpha activation protects the type 2 diabetic myocardium against ischemia-reperfusion injury: involvement of the PI3-Kinase/Akt and NO pathway. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009;296:H71927.
29. Bulhak AA, Sjöquist PO, Xu CB, Edvinsson L, Pernow J. Protection against myocardial ischaemia/reperfusion injury by PPAR alpha activation is related to production of nitric oxide and endothelin-1. Basic Res Cardiol. 2006;101:244-52.
30. Yasuda S, Kobayashi H, Iwasa M, Kawamura I, Sumi S, Narentuoya B, et al. Antidiabetic drug pioglitazone protects the heart via activation of PPAR-gamma receptors, PI3-kinase, Akt, and eNOS pathway in a rabbit model of myocardial infarction. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009;296:H1558-65.