

dislipidemias

epidemiología,
evaluación,
adherencia
y tratamiento



simón barquera
ismael campos
editores



Instituto Nacional
de Salud Pública

Dislipidemias:
epidemiología, evaluación, adherencia y tratamiento

Simón Barquera C.

Ismael Campos N.

Editores

**Dislipidemias: epidemiología, evaluación,
adherencia y tratamiento**

Primera edición, 2009

D.R. © Instituto Nacional de Salud Pública
Av. Universidad 655
Col. Santa María Ahuacatlán
62508 Cuernavaca, Morelos, México

Coordinación Editorial: Carlos Oropeza Abúndez
Producción editorial: Samuel Rivero Vázquez
Formación: Petra Montiel Martínez
Portada: Rubén A. Cortés González

Impreso y hecho en México
Printed and made in Mexico

ISBN 978-607-7530-12-1

El proyecto que, en parte, sirvió de base para la elaboración de esta obra recibió financiamiento del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (proyecto CONACyT núm 44415. Barquera S, López Ridaura R, Villalpando S, González C, Barriguete A. Desarrollo de una metodología para diagnóstico y fomento de la adherencia al tratamiento de pacientes con enfermedades crónicas y evaluación de su impacto sobre factores de riesgo cardiovascular. Asimismo, para la edición de la misma, se contó con el apoyo de Fundación Astra-Zeneca.

Autores

Dr. Simón Barquera, MD, MS, PhD.

*Director de Epidemiología de la Nutrición
Centro de Investigación en Nutrición y Salud
del Instituto Nacional de Salud Pública*

Dr. Ismael Campos, MD, MS, cPhD.

*Departamento de Enfermedades Crónicas y Dieta,
Instituto Nacional de Salud Pública*

Dr. José Ángel Córdova Villalobos

*Secretario de Salud de México
Secretaría de Salud*

Dr. Mauricio Hernández Ávila, PhD.

*Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud
Secretaría de Salud*

Dr. Carlos A. Aguilar Salinas, Endocr.

*Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán*

Dr. Óscar A. Pérez Méndez

*Investigador en Ciencias Médicas. Instituto Nacional
de Cardiología "Ignacio Chávez"*

Dr. Armando Barriguete Meléndez,
*Coordinador del grupo de trabajo
en Enfermedades Crónicas de la Secretaría de Salud
Asesor del C. Secretario de Salud*

Nutr. Lucía Hernández, MCS
*Departamento de Enfermedades Crónicas y Dieta,
Instituto Nacional de Salud Pública*

Nutr. Eréndira Contreras
*Departamento de Enfermedades Crónicas y Dieta,
Instituto Nacional de Salud Pública*

Dr. Hermes Florez, MD, MPH, PhD.
*University of Miami
GRECC-Centro Médico de Veteranos
Jackson Memorial Hospital*

Dr. Paul Casanova, MD, MPH
*University of Miami
GRECC-Centro Médico de Veteranos
Jackson Memorial Hospital*

Nutr. Citlalli Carrión, MCS.
*Departamento de Enfermedades Crónicas y Dieta,
Instituto Nacional de Salud Pública*

Nutr. Juan Espinosa, MCS.
*Departamento de Enfermedades Crónicas y Dieta,
Instituto Nacional de Salud Pública*

Dr. Willy Valencia, MD
*GRECC-Centro Médico de Veteranos,
Hospital Jackson Memorial. Miami, Florida*

Dra. Sumaya Castillo-Florez, MD, MPH

*GRECC-Centro Médico de Veteranos,
Hospital Jackson Memorial. Miami, Florida*

Dr. Mario Flores, MD, MS, PhD.

*Departamento de Enfermedades Crónicas y Dieta,
Instituto Nacional de Salud Pública*

Nutr. Nayeli Macias, MC.

*Departamento de Enfermedades Crónicas y Dieta,
Instituto Nacional de Salud Pública*

Dra. Yara Yunuen Llanderal

*Departamento de Enfermedades Crónicas y Dieta,
Instituto Nacional de Salud Pública*

Nutr. Salvador Benítez, cMC

*Escuela de Salud Pública de México
Instituto Nacional de Salud Pública*

Nutr. Laura Villa, cMSP

*Departamento de Enfermedades Crónicas y Dieta,
Instituto Nacional de Salud Pública*

Nutr. Catalina Medina

*Departamento de Enfermedades Crónicas y Dieta,
Instituto Nacional de Salud Pública*

Índice

Prólogo	13
Presentación	15
Primera Parte. Aspectos generales.....	17
1. Epidemiología de las dislipidemias en México	19
<i>Barquera S, Campos-Nonato I, Aguilar-Salinas C, Florez H.</i>	
2. Anormalidades de las lipoproteínas que contienen Apo B	33
<i>Pérez Méndez OA</i>	
3. Alteraciones de las lipoproteínas de alta densidad (HDL)	53
<i>Pérez Méndez OA</i>	
4. Dislipidemias e inflamación crónica de baja intensidad.....	69
<i>Flores M, Macías N y Barquera S.</i>	
Segunda Parte. Evaluación	79
5. Diagnóstico de las dislipidemias.....	81
<i>Campos-Nonato I, Aguilar-Salinas C, Barquera S</i>	
6. Dislipidemias en niños y adolescentes.....	105
<i>Carrión C, Espinosa J, Barquera S, Campos-Nonato I</i>	
7. Evaluación de la dieta del paciente con dislipidemias	117
<i>Espinosa J, Carrión C, y Barquera S.</i>	
8. Evaluación de la actividad física.....	129
<i>Macías N y Flores M</i>	

9.	Evaluación antropométrica	141
	<i>Campos-Nonato I, Barquera S, Hernández L, Yunuen Y, Benitez S, Carrión C y Espinosa J</i>	
10.	Evaluación de la motivación y adherencia	153
	<i>Barrigete-Meléndez JA, Aguilar-Salinas C, Barquera S, Pérez A, Lara A, Hernández Ávila M y Córdova-Villalobos JA.</i>	
Tercera Parte. Tratamiento		163
11.	Aspectos básicos para elaborar un plan alimentario saludable en el tratamiento de las dislipidemias.....	165
	<i>Juan Espinosa, Laura Villa, Simón Barquera, Ismael Campos</i>	
12.	Uso de las recomendaciones y aplicaciones dietéticas de aceites y grasas.....	177
	<i>Hernández L, Contreras E, Campos-Nonato I, Barquera S</i>	
13.	Tratamiento farmacológico de las dislipidemias	189
	<i>Aguilar-Salinas C</i>	
14.	Manejo de la hipercolesterolemia en el adulto mayor	259
	<i>Valencia W, Castillo-Florez S, Casanova-Romero P, Florez H</i>	
15.	Tratamiento de las hipertrigliceridemias	283
	<i>Casanova-Romero P, y Florez H</i>	
16.	Recomendaciones de actividad física para los pacientes con dislipidemias	301
	<i>Campos-Nonato I, Barquera S, Catalina Medina</i>	
17.	Adherencia al tratamiento a largo plazo de las dislipidemias	323
	<i>Barrigete Meléndez JA, Aguilar-Salinas C, Barquera S, Pérez A, Lara A, Hernández Ávila M, Córdova-Villalobos JA y Campos-Nonato I</i>	
18.	Experiencia del uso de estatinas en la prevención primaria	341
	<i>Campos-Nonato I, Medina C, Villa L, Barquera S</i>	
Anexos		349
	Menús para un plan alimentario con bajo contenido en grasas y alto contenido en fibra.....	349

Prólogo

Actualmente, la región de las Américas como el resto del mundo, experimenta una grave epidemia de enfermedades crónicas con alta mortalidad cardiovascular. Entre las principales causas de esta epidemia de acuerdo con reportes recientes, se encuentran factores de riesgo asociados a estilos de vida, como un bajo consumo de frutas y verduras, inactividad física y tabaquismo. Las dislipidemias se encuentran entre los 8 principales factores de riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular en la región y en México. Si bien es cierto que para revertir este problema se requiere de políticas y programas multisectoriales y con enfoque preventivo, el papel del médico de primer contacto debe ser decisivo en la identificación de un problema de salud que por lo general se comporta como un padecimiento silencioso, que no produce síntomas y que podría controlarse con medidas relativamente sencillas cuando es correctamente diagnosticado.

Dada la rápida transición epidemiológica que experimentó México en las últimas décadas, gran parte de los médicos de primer contacto formados en este período, cuentan con bases adecuadas para el manejo de infecciones, parasitosis, y problemas similares, pero en ocasiones insuficientes para un adecuado manejo de enfermedades crónicas como obesidad, hipertensión, dislipidemias y diabetes mellitus. Este manejo incluye conocimientos importantes de motivación y adherencia, nutrición, y actividad física.

La presente obra: Dislipidemias: epidemiología, adherencia y tratamiento, incluye una serie de capítulos que resumen los aspectos más importantes de las dislipidemias junto con herramientas prácticas para apoyar la consulta médica y lograr mejores resultados del equipo de salud en las enfermedades crónicas. El grupo de investigación en enfermedades crónicas del Instituto Nacional de Salud Pública ha logrado en los últimos años caracterizar las principales epidemias del país e identificar recomendaciones para su control gracias a importantes análisis de Encuestas Nacionales. Con esta obra, así como la precedente, centrada en Obesidad, estos investigadores dan un paso más para contribuir a la mejor formación de recursos humanos para la atención de la salud, apoyados por expertos de instituciones como el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, la Universidad de Miami y el Jackson Memorial Hospital entre otras.

Si bien, el reto de reducir la gran carga de las enfermedades cardiovasculares requiere una estrategia de gran escala, cada contribución y esfuerzo además de necesario es muy importante para brindar un mejor futuro a la humanidad y en particular a las próximas generaciones.

Dr. Rafael Shuchleib

Presidente

Fundación Inter Americana del Corazón / InterAmerican
Heath Foundation

Presentación

En el 2005, investigadores del Departamento de Enfermedades Crónicas y Dieta del Centro de Investigación en Nutrición y Salud del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), junto con otros colegas, publicamos un primer manual titulado: Sobrepeso y obesidad; epidemiología, evaluación y tratamiento. Esta obra estuvo dirigida a médicos y profesionales de la salud para compartir algunos aspectos epidemiológicos y herramientas de evaluación y tratamiento que fortalecieran el conocimiento de un tema que desafortunadamente hasta la fecha, ocupa muy poco tiempo en el currículum de la carrera de medicina, a pesar de la gran prevalencia de obesidad en la población. Actualmente se han distribuido alrededor de 20,000 ejemplares de la obra en el país y se ha tenido una respuesta muy estimulante que nos ha motivado a preparar este segundo manual orientado a las dislipidemias.

En esta ocasión, hemos fortalecido nuestra obra con contribuciones de investigadores de gran prestigio y diversas instituciones. También hemos tomado en cuenta los comentarios y sugerencias que nos hicieron respecto a la organización y presentación de información del primer manual, pero hemos procurado mantener su carácter práctico, con el uso de anexos para proporcionar a médicos y profesionales herramientas de uso frecuente como ejemplos de dietas y contenido nutricional de diversos alimentos.

Una de las principales contribuciones de este manual es la profundidad con la que se aborda el tema de la adherencia

terapéutica. Este tema fue desarrollado por el Grupo de Trabajo de Enfermedades Crónicas de la Secretaría de Salud. Constituye un aspecto que quisimos enfatizar debido a que la modificación de conducta y motivación representan un gran reto para los tratamientos de las enfermedades crónicas más frecuentes en el país (obesidad, hipertensión diabetes mellitus y dislipidemias). Los profesionales de la salud tienen la obligación de profundizar y afinar sus habilidades para transmitir conocimientos, motivar y mantener a sus pacientes con un estilo de vida que les permita una mejor salud.

Queremos agradecer especialmente la colaboración con valiosos comentarios y sugerencias de nuestros alumnos de maestría en ciencias y a los más de 1000 alumnos graduados del diplomado virtual en Enfermedades Crónicas del Grupo de Trabajo de la Secretaría de Salud y el INSP, los cuales nos han estimulado a desarrollar este proyecto. En la actualidad, se han establecido por primera vez de forma explícita en un plan nacional de salud, objetivos relacionados con el tratamiento de enfermedades crónicas asociadas con la dieta como tema prioritario. El presente manual pretende contribuir proporcionando herramientas a los profesionales de la salud para una mejor evaluación y tratamiento de las dislipidemias y sus co-morbilidades.

Dr. Simón Barquera
Presidente del Colegio de Profesores de Nutrición de la
Escuela de Salud Pública de México,
Director de Epidemiología de la Nutrición
del Centro de Investigación en Nutrición y Salud,
Instituto Nacional de Salud Pública



primera parte

aspectos generales



Epidemiología de las dislipidemias en México

Barquera S, Campos-Nonato I, Aguilar-Salinas C

México como otros países de Latinoamérica, se encuentra experimentando una transición epidemiológica que presenta grandes retos al sistema de salud y a la sociedad. A principios del siglo pasado, las primeras causas de mortalidad se relacionaban con enfermedades infecciosas y parasitarias, salud materno-infantil y deficiencias alimentarias. Sin embargo, para la segunda mitad de ese siglo, las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) comenzaron a cobrar importancia y sus complicaciones se han convertido en la primera causa de mortalidad en el país.

Los cambios en los estilos de vida y la alimentación han incrementado la prevalencia de factores de riesgo de mortalidad cardiovascular de una forma sin precedente a nivel global, al grado de que Naciones Unidas ha configurado una estrategia para la prevención de enfermedades crónicas con participación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) en la cual se identifican los principales

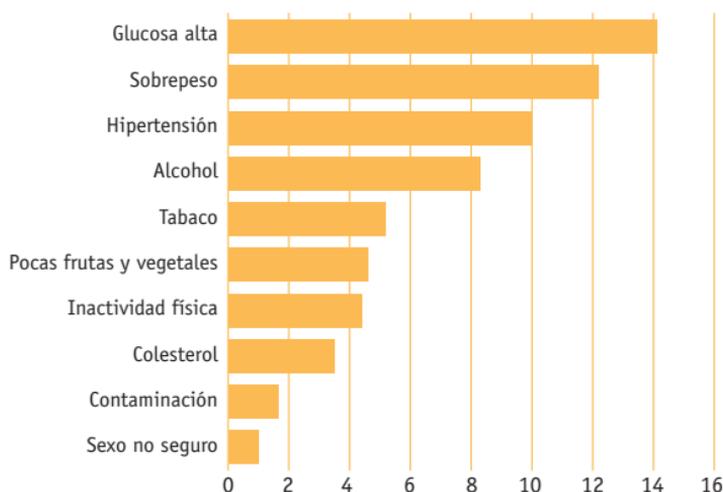
determinantes y áreas de acción. Si bien, las enfermedades crónicas asociadas con la dieta y los estilos de vida, como la obesidad y las dislipidemias, tienen un componente genético, se han observado incrementos en sus prevalencias tan importantes y en tan poco tiempo, que la influencia del medio ambiente como principal determinante resulta innegable.

El desarrollo del sistema nacional de encuestas ha permitido la identificación de diversos problemas de salud pública en México y entre estos destacan las ECNT asociadas con la nutrición como la obesidad, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y las dislipidemias. La hipercolesterolemia y otras anomalías de lípidos de la sangre son factores de riesgo importantes para padecer enfermedades cardiovasculares. Un análisis reciente de la carga de la enfermedad encontró que la hipercolesterolemia se encuentra dentro de los ocho factores de riesgo más importantes para mortalidad en el país. Otro aspecto relevante es que estos primeros ocho factores se podrían revertir de forma sustancial con modificaciones en los estilos de vida (Figura 1).

La hipercolesterolemia se ha descrito como problema de salud en México desde 1988 cuando se llevó a cabo la Encuesta Nacional de Seroepidemiológica (ENSE-1998), uno de los primeros estudios con representatividad nacional. En este estudio se encontró que los valores medios nacionales de colesterol fueron, para hombres y mujeres adultos, de 184 y 185 mg/dL respectivamente, y en menores de 20 años de 145 y 149 mg/dL. Se encontraron mayores de colesterol en la región norte que en el sur y un nivel de colesterol total más bajo en comparación con diversas poblaciones de Estados Unidos y Europa. Cinco años después se llevó a cabo la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC-1994), y la prevalencia de hipercolesterolemia en la población aumentó ~10% respecto a la ENSE-1998 (35% de la población). Sin embargo, de 1994 al 2000, el aumento fue de ~21% (de 35.3 a 42.6%) (Figura 2).

Figura 1

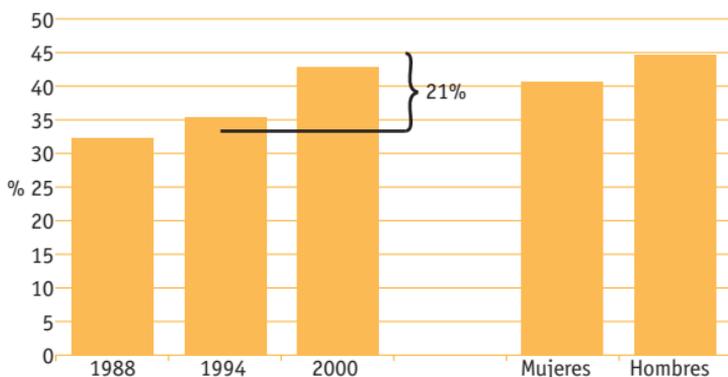
Contribución de los principales factores de riesgo a la mortalidad en México



Fuente: Stevens G, Dias RH, Thomas KJA, Rivera JA, Barquera S, et al. (2008) Characterizing the Epidemiological Transition in Mexico: National and Subnational Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. PLoS Med 5(6): e125.

Figura 2

Tendencias en la prevalencia de hipercolesterolemia en México



Fuente: Posadas-Romero et al (1995); Aguilar-Salinas et al (2001); Barquera et al (2006) et al (2006)

Este cambio fue acompañado de un aumento en el consumo de grasa como porcentaje de las calorías totales (29%) en un período de 11 años (1988-1999) (Figura 3).

Aunque no se dispone de datos similares en el caso de los triglicéridos ni de las lipoproteínas, es muy probable que se hayan observado aumentos similares dado que la dieta y los estilos de vida sufrieron cambios drásticos en este período. No sólo el porcentaje de grasa como parte de la ingesta total de energía aumentó sino también sucedieron otros cambios como un aumento importante en el consumo de bebidas calóricas y alimentos con carbohidratos refinados.

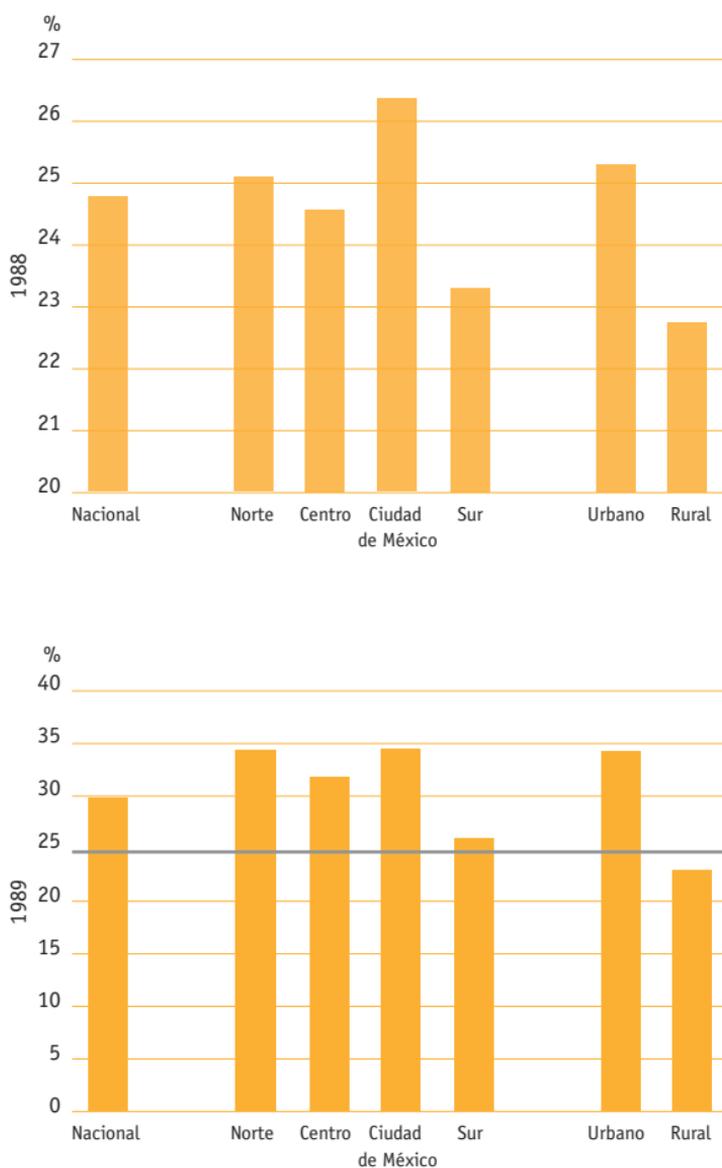
Con datos de la ENEC 1994 se estableció que las concentraciones bajas de colesterol HDL ($<35\text{mg}$ o 0.9mmol/dL) eran la anomalía lipídica más prevalente (46.2% en hombres y 28.7% en mujeres). Al comparar las concentraciones lipídicas en suero con las de otras poblaciones se observa que en la población Mexicana existen concentraciones más altas de triglicéridos y más bajas de colesterol HDL.

Al utilizar los datos de una submuestra de suero en ayuno de 2,351 adultos de la ENSA 2000, se encontró una concentración promedio de colesterol total de 197.5mg/dL , colesterol HDL de 38.4mg/dL y triglicéridos de 181.7mg/dL a nivel nacional. La distribución por edad y sexo se presenta a continuación (Tabla 1):

En esta tabla se observó un incremento en las concentraciones séricas de colesterol total y triglicéridos asociados con la edad, sin embargo, esta tendencia no fue significativa en el caso del colesterol HDL. Es de llamar la atención la concentración elevada de triglicéridos que con excepción de las mujeres de 20-29 años, sobrepasó los 150mg/dL promedio, cifra considerada punto de corte para el diagnóstico de hipertrigliceridemia. También se observó un aumento de casi 60mg/dL promedio que mostraron las mujeres de la década de 40-49 años comparadas con las de los 50-59 años, que puede estar asociado con cambios

Figura 3

Calorías provenientes de grasa como porcentaje de la energía total diaria (1988-1999)



Fuente: Análisis ENN I (1988) y II (1999), Barquera, FAO 2006

Tabla 1

Concentraciones de colesterol total, HDL, y triglicéridos por grupo de edad en México (ENSA 2000).

Edad	Nacional (n=2,351) Media (IC 95%)	Mujeres (n=1,552) Media (IC 95%)	Hombres (n=799) Media (IC 95%)
Colesterol (mg/dL)[†]			
20-29	184.0 (178.6, 189.4)	181.1 (175.9, 186.2)	186.6 (177.8, 195.5)
30-39	201.2 (195.4, 206.9)	195.7 (188.5, 202.8)	206.7 (197.3, 216.0)
40-49	214.7 (208.5, 220.9)	210.7 (203.7, 217.7)	218.7 (207.5, 229.9)
50-59	216.8 (207.7, 225.9)	223.4 (210.7, 236.1)	210.6 (198.6, 222.7)
≥60	212.7 (202.9, 222.5)	222.4 (206.5, 238.3)	203.9 (193.0, 214.8)
Total(≥20)	197.5 (194.0, 201.1)	196.2 (191.7, 200.7)	198.8 (193.1, 204.5)
Colesterol HDL (mg/dL)[†]			
20-29	35.8 (34.2, 37.4)	35.8 (33.9, 37.8)	35.8 (33.5, 38.1)
30-39	39.7 (37.8, 41.5)	39.3 (37.1, 41.5)	40.0 (37.2, 42.9)
40-49	40.7 (38.8, 42.7)	40.1 (38.2, 42.0)	41.4 (38.2, 44.6)
50-59	41.6 (39.7, 43.5)	43.0 (40.5, 45.6)	40.3 (37.5, 43.1)
≥60	41.2 (39.2, 43.2)	43.5 (40.8, 46.2)	39.1 (36.3, 41.8)
Total(≥20)	38.4 (37.2, 39.5)	38.6 (37.2, 40.0)	38.1 (36.4, 39.9)
Triglicéridos (mg/dL)[‡]			
20-29	144.6 (133.8, 155.4)	131.5 (119.3, 143.7)	156.3 (139.5, 173.0)
30-39	210.5 (190.3, 230.8)	175.3 (155.3, 195.3)	245.7 (210.8, 280.7)
40-49	208.9 (182.4, 235.5)	177.4 (158.6, 196.2)	240.5 (192.2, 288.8)
50-59	243.7 (202.5, 284.9)	236.4 (184.4, 288.4)	250.4 (187.9, 313.0)
≥60	211.1 (183.1, 239.2)	212.9 (184.9, 240.9)	209.5 (172.1, 246.9)
Total(≥20)	181.7 (172.7, 190.6)	162.9 (154.3, 171.6)	199.5 (184.0, 214.9)
	%	%	%
Diagnóstico previo colesterol			
total alto	6.1 (4.5, 7.6)	6.7 (4.8, 8.6)	5.5 (3.4, 7.5)

Adultos en ayuno de 9 a 12 hrs. Media (intervalo de confianza del 95%)

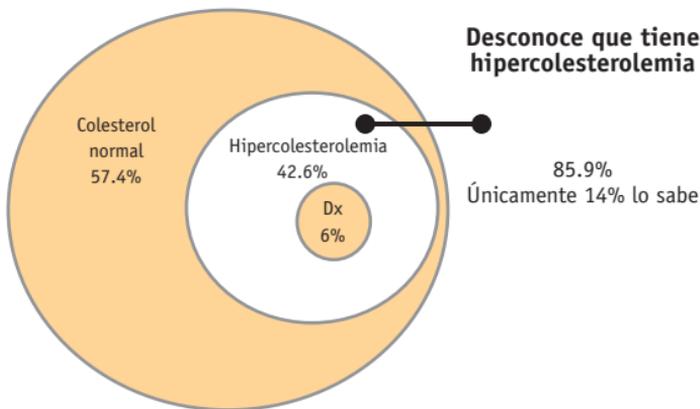
[†] Para convertir a mmol/L dividir por 38.67

[‡] Para convertir a mmol/L dividir por 88.57

hormonales y de peso que experimenta este grupo etáreo. Otro aspecto que resultó preocupante en esta submuestra fue el bajo diagnóstico previo de hipercolesterolemia que fue positivo en sólo 6.1% de la población y tan sólo el 14% de aquellos diagnosticados con la condición por determinación bioquímica. En otras palabras 85.9% de las personas con colesterol elevado lo desconocían. Esto por sí sólo es un problema grave que podría revertirse con campañas de diagnóstico temprano y con la concientización de la importancia del tamizaje de todo adulto mayor de 20 años. (Figura 4).

Al comparar la región urbana y la rural no se observaron diferencias importantes como las previamente reportadas por otros autores. Tampoco se encontraron diferencias por región. Esto es consistente con el fenómeno de transición en el cual las zonas menos desarrolladas (como la región sur y el área rural)

Figura 4
Probabilidad de dislipidemias en sujetos de peso normal y con obesidad



Fuente: Barquera, *et al.* Dyslipidemias and obesity in Mexico. *Salud Publica Mex* 2007; 49 suppl 3:S338-S347

están alcanzando rápidamente a las más desarrolladas en la prevalencia de condiciones crónicas (este fenómeno también lo ha experimentado la dieta como se ilustra en la figura 3). Tanto en mujeres como en hombres la dislipidemia más frecuente es la hipoalfa lipoproteinemia (HDL bajo), seguido de hipertrigliceridemia, y de hipercolesterolemia. Las dos combinaciones más frecuentes son triglicéridos altos y colesterol-HDL bajo (hipertrigliceridemia con hipoalfa lipoproteinemia) y triglicéridos altos con colesterol total alto (dislipidemia mixta) (Tabla 2).

Un aspecto que vale la pena destacar es la asociación importante entre el sobrepeso, la obesidad y diversos tipos de dislipidemias. En México, como en EUA y otros países desarrollados y de ingreso medio la obesidad ha aumentado de forma muy importante tanto en niños como en adultos. En el análisis de la submuestra de la ENSA 2000, la obesidad se asoció de forma importante con la hipertrigliceridemia, seguida de la hipercolesterolemia. Un análisis de diagramas de Venn de áreas proporcionales permite visualizar la probabilidad de tener colesterol alto, colesterol HDL bajo, triglicéridos altos o cualquier combinación posible de estas condiciones en adultos mexicanos con peso normal y obesidad. Aquí se muestra que los adultos con obesidad, comparados con aquellos de peso normal tuvieron 4 veces más probabilidad de tener un diagnóstico de las tres dislipidemias (Figura 5).

El estudio "The Prospective Cardiovascular Munster Study" (PROCAM) analizó en forma prospectiva el riesgo asociado con diversas formas clínicas de dislipidemias. Sus datos demostraron que el riesgo cardiovascular de los pacientes con hipertrigliceridemia fue variable y no debe ser analizado sin tomar en cuenta el colesterol total. Los casos con triglicéridos ≥ 200 mg/dl (2.24 mmol/l) y colesterol < 200 mg/dl (5.2 mmol/l) el mismo riesgo cardiovascular que los sujetos control. Por el contrario, los pacientes con dislipidemias mixtas (colesterol ≥ 200 mg/dL + triglicéridos ≥ 200 mg/dL)

Tabla 2
Prevalencia de las dislipidemias en adultos mexicanos por grupo de edad, región y área. ENSA 2000

Mujeres	Colesterol ≥200 mg/dl (> 5.2 mmol/L) % (95%CI)*	c HDL ≤ 40mg/dl (< 1.0 mmol/L) % (95%CI)*	Triglicéridos > 150 mg/dl (> 1.7 mmol/L) % (95%CI)*	Hipertrigliceridemia con hipo lipoproteíemia % (95%CI)*	Combinación dislipidemias % (95%CI)*
Total (≥20 años)	40.5 (35.5, 45.4)	64.7 (58.7, 70.8)	45.0 (40.4, 49.6)	8.3 (6.3, 10.4)	7.9 (5.6, 10.3)
Grupo de edad					
20-29	22.1 (15.8, 28.4)	75.7 (67.8, 83.5)	30.4 (24.2, 36.6)	7.1 (4.0, 10.2)	3.8 (0.0, 7.6)
30-39	43.4 (35.9, 50.9)	65.6 (57.5, 73.8)	49.9 (42.0, 57.8)	12.3 (7.2, 17.3)	4.7 (2.0, 7.4)
40-49	58.6 (48.4, 68.9)	62.9 (53.4, 72.4)	51.7 (41.0, 62.4)	6.1 (2.5, 9.7)	11.7 (4.5, 18.8)
50-59	64.6 (52.7, 76.5)	43.9 (30.3, 55.6)	73.9 (64.5, 83.3)	12.2 (4.9, 19.6)	22.5 (7.0, 37.9)
≥60	69.2 (57.1, 81.3)	34.7 (22.8, 46.7)	65.2 (52.5, 77.8)	5.9 (1.1, 10.8)	23.2 (12.6, 33.8)
Región					
Norte	39.6 (26.3, 52.9)	72.9 (60.4, 85.4)	34.8 (23.5, 46.0)	8.2 (3.7, 12.8)	8 (2.6, 13.5)
Central	42.4 (34.8, 50.0)	58.3 (49.5, 67.1)	47.0 (40.0, 54.0)	6 (3.8, 8.2)	8.7 (5, 12.5)
Ciudad de México	53.5 (9.7, 97.3)	66.4 (3.9, 128.8)	19.9 (1.2, 38.5)	—	—
Sur	36.2 (29.3, 43.1)	72.7 (63.9, 81.5)	44.4 (37.9, 50.8)	12.5 (8.0, 17.1)	6.5 (3.5, 9.6)
Área					
Rural	41.9 (33.5, 50.3)	63.1 (54.0, 72.3)	50.9 (43.7, 58.1)	8.6 (5.7, 11.5)	9.3 (5.4, 13.1)
Urbana	39.1 (33.8, 44.4)	66.3 (58.4, 74.1)	39.4 (34, 44.8)	8.1 (5.1, 11.1)	6.7 (4.0, 9.4)

continúa

Tabla 2 (continuación)

Hombres	Grupo de edad	Colesterol	c HDL	Triglicéridos	Hipertrigliceridemia	Combinación
		≥200 mg/dl (> 5.2 mmol/L) % (95%CI)*	≥ 40mg/dl (< 1.0 mmol/L) % (95%CI)*	> 150 mg/dl (- 1.7 mmol/L) % (95%CI)*	con hipo lipoproteíemia % (95%CI)*	dyslipidemias % (95%CI)*
	Total (≥ 20 años)	44.6 (37.7, 51.4)	61.4 (54.5, 68.3)	53.5 (47.2, 59.8)	12.9 (8.9, 17)	14.4 (10.4, 18.4)
	20-29	30.2 (19.9, 40.4)	72.2 (62.3, 82.0)	39.0 (29.9, 48.1)	8.2 (2.1, 14.3)	8.5 (3.2, 13.9)
	30-39	52.5 (39.6, 65.4)	49.8 (37.7, 61.8)	67.1 (55.8, 78.5)	20.4 (10.0, 30.9)	18 (8.4, 27.5)
	40-49	67.3 (55.1, 79.5)	52.1 (37.3, 66.8)	63.3 (48.4, 78.2)	13.0 (4.0, 22.1)	27.7 (14.0, 41.3)
	50-59	61.2 (44.6, 77.7)	49.1 (31.0, 67.1)	74.5 (61.2, 87.8)	13.2 (3.4, 23.0)	19.3 (7.6, 31.1)
	≥ 60	52.6 (39.3, 66.0)	57.0 (43.4, 70.6)	65.8 (52.8, 78.8)	21.5 (10.0, 33.1)	11.1 (3.1, 19.2)
Región	Norte	39.5 (28.5, 50.4)	74.9 (65.4, 84.4)	44.0 (31.9, 56.0)	16.1 (7.8, 24.5)	12.1 (5.1, 19)
	Central	53.8 (43.0, 64.5)	49.6 (39.4, 59.7)	59.8 (50.6, 69.1)	10.1 (4.1, 16.1)	17.2 (11.3, 23.1)
	Ciudad de México	—	—	—	—	—
	Sur	30.5 (20.9, 40.1)	74.7 (64.9, 84.6)	45.9 (36.8, 55.0)	15.3 (8.1, 22.6)	11.2 (3.1, 19.3)
Área	Rural	43.9 (32.7, 55.1)	59.2 (48.2, 70.2)	55.0 (45.0, 65.0)	14.5 (7.7, 21.4)	11.5 (6.8, 16.1)
	Urbana	45.2 (37.4, 53.0)	63.7 (56.0, 71.5)	51.9 (44.6, 59.2)	11.2 (7.1, 15.3)	17.5 (10.8, 24.3)

Adultos con 9-12h de ayuno. Estimaciones ajustadas por: edad, sexo, situación socioeconómica, el consumo de tabaco y para el complejo diseño de la encuesta

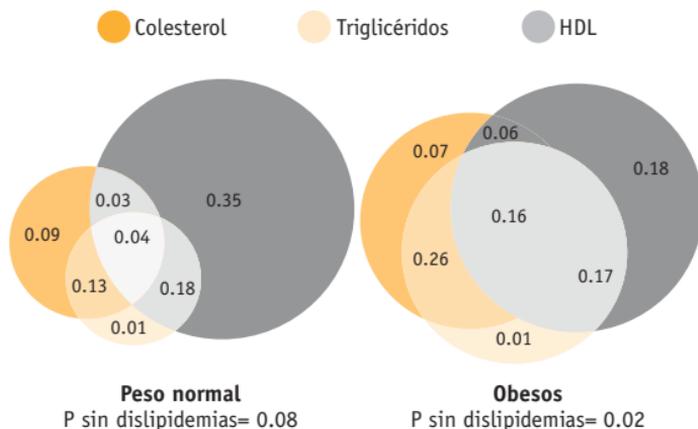
+ Colesterol HDL

* 95% Intervalo de confianza

Fuente: Barquera, *et al.* Dyslipidemias and obesity in Mexico. Salud Publica Mex 2007;49 suppl 3:S338-S347

Figura 5

Probabilidad de dislipidemias en sujetos de peso normal y con obesidad



Fuente: Barquera, *et al.* Dyslipidemias and obesity in Mexico. *Salud Publica Mex* 2007;49 suppl 3:S338-S347

tuvieron una incidencia de eventos cardiovasculares a seis años de 179 por 1 000 casos, la cual es 13.8 veces mayor que la de los sujetos con concentraciones normales de lípidos. El riesgo asociado con este último grupo sólo fue superado por los casos con las dislipidemias más severas (303 por 1 000 casos). El riesgo es mayor cuando coexisten concentraciones bajas de cDL. Aún más, el riesgo al que se asocia una concentración anormalmente alta de colesterol es dos o más veces mayor cuando coexiste una cifra de triglicéridos ≥ 200 mg/dL. Estos datos demuestran el aumento del riesgo cardiovascular asociado a las dislipidemias mixtas. Además, demuestran que la hipertrigliceridemia no puede ser analizada como una entidad única y que es necesaria la descripción por separado de los casos con y sin dislipidemia mixta. Por otra parte, en los pacientes con dislipidemias mixtas se han demostrado cambios protrombóticos y disminución de la actividad fibrinolítica, que se inducen durante la hidrólisis de las lipoproteínas ricas

en triglicéridos. Por lo anterior, la dislipidemia mixta es una patología cuyo estudio y tratamiento permite prevenir un número significativo de eventos coronarios.

En la actualidad, incluso en niños, se han detectado cifras elevadas de colesterol y triglicéridos en la sangre, probablemente, debido a la comercialización masiva de alimentos procesados con alto contenido de azúcar o grasa, los cambios de patrones de dieta y el abuso de alimentos ricos en grasa animal. Se ha descrito que un cambio de 100 mg de colesterol en la dieta por cada 1000 kilocalorías modifica en 12 mg/dL la concentración de colesterol sanguíneo y que niños y adolescentes con niveles de colesterol elevado tienen mayor probabilidad que la población general, de tener niveles elevados en la etapa adulta. En las diferentes determinaciones poblacionales de colesterol sérico en niños para la década de los 90's, se observan prevalencias que van desde 149 mg/dL en Portugal, 155 mg/dL en Israel, 159 mg/dL en Italia, 167 mg/dL en EUA, 176 mg/dL en Noruega, 190 mg/dL en Finlandia y 182 mg/dL en España.

Los primeros datos que se obtuvieron para infantes mexicanos derivan de dos estudios efectuados en comunidades otomías y tarahumaras con promedios de 99.8 y 116 mg/dL, respectivamente, valores notablemente inferiores a los reportados en otros países. Un tercer estudio muestra diferencias en las cifras promedio en niños de 10 años de edad de acuerdo a su nivel socioeconómico, donde los de nivel alto tienen valores de 167.3 mg/dL, en tanto que los de nivel bajo muestran un valor promedio de 124 mg/dL. En el estudio de Lerman y colaboradores se recolectaron concentraciones de colesterol sérico en una población de 1 a 19 años de edad, (70% urbana y 30% rural), de todos los estados del país. En él se describieron diferencias significativas en las concentraciones de colesterol encontrados en los estados de las tres principales regiones del país: norte, centro y sur. Las cifras promedio fueron: para la región del sur del país, 137 ± 29 mg/dL; la zona centro, 145

± 32 mg/dL; y la zona norte, Distrito Federal y Quintana Roo, 153 ± 38 mg/dL; la prevalencia general de hipercolesterolemia fue de 9%. Más recientemente, un estudio en adolescentes de la Ciudad de México, reportó un incremento del 10% en la media de los niveles séricos de colesterol, un 30% de prevalencia de colesterol límite y 40% más de hipercolesterolemia en relación a estudios previos realizados en el país y valores de concentraciones medias (md/dL) de colesterol de 158, triglicéridos 90, colesterol LDL de 88.5, colesterol VLDL de 18 y colesterol HDL de 50. Sin embargo, los resultados de dicho estudio sólo representan a adolescentes entre 11-16 años que asisten a educación media de dos delegaciones aunque no deba de llamar la atención el porcentaje de aumento en la prevalencia de hipercolesterolemia en este grupo.

Con datos de la ENSA 2000, se describieron los niveles de lípidos en sangre de adolescentes (10-19 años), sin embargo, esta muestra fue casual y no en ayuno por lo cual tiene una utilidad limitada, básicamente permitiendo sólo el análisis de las concentraciones de estos indicadores por índice de masa corporal. En este estudio se encontraron concentraciones medias de colesterol, triglicéridos y colesterol HDL de 161.4, 137.6 y 38.3 mg/dL, respectivamente.

En conclusión, las anomalías de los lípidos representan un gran reto para lograr reducir la gran carga por enfermedades crónicas que se presenta en el país. Por un lado, es sumamente importante mejorar la capacitación de los profesionales de la salud para que estos mejoren el diagnóstico temprano de esta condición y su tratamiento. Por otro lado, es necesario lograr una serie de cambios a nivel nacional que permitan un entorno mas saludable para la población. Estos cambios incluyen medidas para reducir el consumo de alimentos poco saludables (principalmente aquellos ricos en grasa, azúcar y sodio), bebidas calóricas que actualmente constituyen mas del 20% de las calorías ingeridas diariamente por los adultos y fomento de la actividad física.

Lecturas recomendadas

1. Rivera DJ, Barquera S, Campirano F, Campos NI, Safdie M, Tovar V. The Epidemiological and Nutritional Transition in Mexico: rapid increase of non-communicable chronic diseases and obesity. *Public Health Nutr* 2002;14(44):113-122.
2. Oláiz FG, Rivera DJ, Shamah LT, Roja R, Villalpando HS, Hernández Ávila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006.
3. Barquera S, Hotz C, Rivera J, et al. Food consumption, food expenditure, anthropometric status and nutrition related diseases in Mexico. Nutrition and the double-burden of disease in developing countries. Rome: Food and Agricultural Organization (FAO), 2006.
4. Expert panel on detection evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001;287:356-359.
5. Aguilar SC, Olaiz G, Valles V, et al. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey. *J Lipid Res* 2001;42:1298-1307.
6. Barquera S, Flores M, Olaiz G, Monterrubio E, Villalpando S, González C, Rivera J, Sepúlveda J. Dyslipidemias and obesity in Mexico. *Salud Pública Mex* 2007;49 (s3):s338-s347.
7. Aguilar SC, Gómez PF, Lerman GI, Vázquez CC et al. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias: posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Rev Edocrinol Nutr* 2004; 12 (1): 7-41.
8. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez F, Valles V, Franco A, Olaiz G, Tapia-Conyer R, Sepúlveda J, Rull J. Características de los casos con dislipidemias mixtas en un estudio de población: resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. *Salud Pública de Mex* 2002;44(6):546-553.
9. Villalpando S, Carrión C, Barquera S, Olaiz G, Robledo R. Body mass index associated with hyperglycemia and alterations of components of metabolic syndrome in Mexican adolescents. *Salud Pública Mex* 2007;49(s3):s324-s330.
10. Valdespino JL, Olaiz G, López MP, Mendoza L, Palma O, Velázquez O, et al. Encuesta Nacional de Salud 2000. Cuernavaca, Morelos, México: INSP, 2003.
11. Stevens G, Dias RH, Thomas KJA, Rivera JA, Barquera S, et al. Characterizing the Epidemiological Transition in Mexico: National and Subnational Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. *PLoS Med* 2008;5(6): e125.

Anormalidades de las lipoproteínas que contienen apo B

2

Óscar A. Pérez Méndez

Las dislipidemias más comunes que involucran a las lipoproteínas que contienen apo B (LpB) son la hipertrigliceridemia y la hipercolesterolemia; pueden presentarse de manera independiente o en combinación con alteraciones de las lipoproteínas que contienen apo AI (ver el capítulo siguiente). Desde el punto de vista etiológico, las dislipidemias que involucran a las LpB pueden clasificarse como primarias o secundarias.

Para facilitar la comprensión de las dislipidemias, en este capítulo se presentan en primer lugar las características generales de las lipoproteínas y su clasificación. A continuación se aborda el metabolismo normal de las lipoproteínas que contienen apo B; para este fin, se han dividido las LpB en lipoproteínas ricas en triglicéridos y LDL, y por último se describen las deficiencias metabólicas que dan lugar a la hipertrigliceridemia y a la hipercolesterolemia primarias.

2

2. Estructura y clasificación de las lipoproteínas

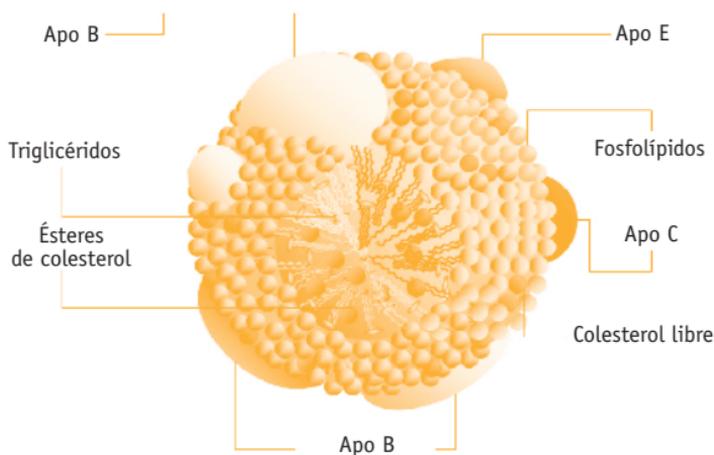
Lípidos. Los lípidos son moléculas de origen celular relativamente insolubles en medios acuosos, y altamente solubles en solventes orgánicos como el cloroformo. Esta definición abarca una gama muy extensa de moléculas, incluyendo a los lípidos estructurales como el colesterol, esfingolípidos y glicerofosfolípidos, a los de reserva energética como los triacilglicéridos, así como hormonas esteroideas, prostaglandinas y algunas vitaminas como la A y la E, entre otros. Para fines prácticos del presente capítulo, lípido será un término genérico que se utilizará para hacer referencia exclusivamente al colesterol, ésteres de colesterol, triacilglicéridos y glicerofosfolípidos; los dos últimos serán denominados de la manera habitual, triglicéridos y fosfolípidos, respectivamente.

Lipoproteínas. A excepción de los ácidos grasos no esterificados que son transportados en plasma principalmente por la albúmina, los lípidos plasmáticos se encuentran en las lipoproteínas. Las lipoproteínas son complejos pseudo-micelares, estructurados en su superficie por una monocapa de lípidos anfipáticos (fosfolípidos y colesterol libre) que exponen sus grupos polares hacia el medio acuoso y sus extremidades hidrofóbicas se segregan hacia el núcleo de la partícula (Fig. 1). Esta monocapa de lípidos anfipáticos se estabiliza gracias a un grupo de proteínas denominadas apolipoproteínas. El ambiente fuertemente hidrofóbico de la cavidad central permite alojar a los lípidos más insolubles en agua que son el colesterol esterificado y los triglicéridos evitando así la interacción con el medio acuoso externo.

Las lipoproteínas se pueden clasificar en base a diferentes propiedades fisicoquímicas, tales como su densidad de flotación, movilidad electroforética y contenido de apolipoproteínas.

Figura 1

Representación esquemática de la organización de una lipoproteína rica en triglicéridos. Se muestran los lípidos hidrofóbicos del núcleo. Las apolipoproteínas se unen por interacciones hidrofóbicas a los lípidos más externos y por atracciones electrostáticas a los fosfolípidos para estabilizar a la pseudo-micela lipídica.



- De acuerdo a su densidad se conocen cinco clases de lipoproteínas cuyas características se presentan en la Tabla 1 y su composición química en la Tabla 2. La densidad ha sido hasta ahora el estándar de oro para clasificar a las lipoproteínas y para evitar confusiones, la tendencia es a respetar las siglas en inglés de las abreviaturas correspondientes.
- Por su migración electroforética se distinguen tres tipos de lipoproteínas: α , β , y pre- β , que corresponde respectivamente a las HDL, LDL y a las VLDL así como a una subclase de HDL de forma discoidal, respectivamente. A pesar de que esta clasificación es poco usada, es común hacer referencia a las dislipoproteinemias nombrándolas por la fracción electroforética alterada (abetalipoproteinemias, hipoalfalipoproteinemias).

Tabla 1

Apolipoproteínas principales e intervalo de diámetro hidrodinámico de las lipoproteínas clasificadas por su densidad de flotación

Lipoproteína	Densidad de flotación (mg/mL)	Apolipoproteínas principales	Diámetro (nm)
Quilomicrones	<0.94	Apo B48, apo CI, apo CII, apo CIII, apo E	> 70
VLDL	1.006-1.019	Apo B100, apo CI, apo CII, apo CIII, apo E	30-70
IDL	1.019-1.063	Apo B100, apo CI, apo CII, apo CIII, apo E	20-30
LDL	1.063-1.120	Apo B100, apo E18-25	
HDL	1.120-1.210	Apo AI, apo AII, apo AIV, apo CI, apo CII, apo CIII, apo E	7.5-12.5

VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad. IDL: Lipoproteínas de densidad intermedia. LDL: Lipoproteínas de baja densidad. HDL: Lipoproteínas de alta densidad

- c) De acuerdo al contenido en apolipoproteínas se conocen dos poblaciones: las lipoproteínas que contienen apo B, y las que contienen apo AI (LpAI) que corresponde a las HDL. El primer grupo puede a su vez dividirse en dos: las lipoproteínas que contienen apo B100 (LpB100) que corresponde a las VLDL, IDL y LDL y las que contienen apo B48 en donde se ubican a los quilomicrones.

Tabla 2

Composición química de las lipoproteínas clasificadas por su densidad de flotación

Lipoproteína	Composición química porcentual*			
	Proteína	Fosfolípidos	Triglicéridos	Colesterol
Quilomicrones	1-2	3-6	90-95	1-3
VLDL	6-10	15-20	45-65	4-8
IDL	20	30	35	38
LDL	18-22	18-24	4-8	50
HDL	45-55	26-32	2-7	20-25

* Representa el porcentaje de masa seca expresada en miligramos de cada uno de los componentes

El estudio de la fisiopatología de las dislipidemias y del riesgo cardiovascular asociado, ha hecho necesario realizar subclasificaciones más finas de las lipoproteínas, generalmente por la combinación de los métodos de separación arriba descritos. Se hará referencia en el texto a diferentes subclasificaciones de las lipoproteínas cuando sea pertinente.

3. Bases metabólicas de las dislipidemias que afectan a las lipoproteínas que contienen apo B.

3.1. Lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT): quilomicrones y VLDL

El metabolismo de los quilomicrones y las VLDL, a pesar de ser sintetizados por órganos diferentes, es esencialmente el mismo (Fig 2). Los quilomicrones intervienen en el transporte de los lípidos alimentarios, mientras que las VLDL participan

2

en el transporte de lípidos endógenos desde el hígado hacia los tejidos periféricos. En los humanos, las lipoproteínas ricas en triglicéridos se distinguen por el tipo de apo B que contienen; la apo B48 se encuentra exclusivamente en los quilomicrones y la apo B100 es característica de las VLDL. La apo B48 corresponde al 48% de la secuencia de aminoácidos con respecto a la apo B100. El gen que codifica para cada una de ellas es el mismo, pero el RNA transcrito primario es modificado por un proceso de edición que ocurre únicamente en el enterocito. La edición consiste en la conversión de una citosina en uracilo dando lugar a un codón de paro, lo que se traduce en una proteína truncada que carece de los sitios de reconocimiento por el receptor LDL que se describe más adelante (Tabla 3).

Los triglicéridos para el ensamblado de los quilomicrones se sintetizan en el enterocito a partir de los ácidos grasos libres y monoacilgliceroles, productos de la digestión intestinal de los lípidos alimentarios. En contraste, los triglicéridos que se integran a las VLDL son exclusivamente de síntesis hepática. El colesterol de los quilomicrones proviene tanto de los alimentos como de la bilis, mientras que el de las VLDL es de síntesis hepática *de novo* y de reciclamiento endógeno. Los eventos intracelulares que ocurren durante el ensamble de quilomicrones y VLDL son esencialmente los mismos; la apo B es sintetizada en los ribosomas unidos al retículo endoplásmico rugoso (RER) y los componentes lipídicos se estructuran en el retículo endoplásmico liso (REL). El ensamblado de la apo B con los lípidos se lleva a cabo en el REL, proceso facilitado por la proteína microsomal de transporte de triglicéridos (MTTP). A partir de ahí, las lipoproteínas ricas en triglicéridos se empaquetan en vesículas con la participación de una proteína de 198 aminoácidos denominada Sar1b, y se transportan en dirección del aparato de Golgi para su secreción. Por este mecanismo los quilomicrones alcanzan la linfa y posteriormente el sistema

Tabla 3

Proteínas implicadas en el metabolismo de las lipoproteínas que contienen apo B y cuya deficiencia es causa de dislipidemia

Proteína	Función	Observaciones
MTTP	Participa en el ensamble de lípidos de las LRT en enterocito y en hepatocito.	La disfunción de la MTTP es causa de abetalipoproteinemia y deficiencia de vitaminas liposolubles
Sar1b	Participa en el transporte intracelular de quilomicrones hacia el aparato de Golgi para su secreción	Se han detectado mutaciones en el gen SARA2 que codifica para la Sar1b en pacientes con enfermedad de retención de quilomicrones.
LPL	Hidroliza los triglicéridos contenidos en las lipoproteínas de mayor tamaño, LRT	Su deficiencia homocigótica es causa de hipertrigliceridemia grave y crisis recurrentes de pancreatitis. La deficiencia homocigótica puede ser causa de hipertrigliceridemia moderada, hiperlipidemia familiar combinada e/o hipoalfalipoproteinemia
Apo CII	Cofactor de la LPL	Su deficiencia es causa de hipertrigliceridemia
Apo E	Favorece la internalización de los remanentes de LRT al hepatocito y a otros tipos celulares. Ligando del receptor apo B/E (receptor LDL) y del LRP1.	El polimorfismo apo E2 tiene baja afinidad por el receptor y se asocia con hipertrigliceridemia, mientras que el polimorfismo E4 tiene alta afinidad por el receptor y se asocia con hipercolesterolemia
Apo AV	Participa en la homeostasis de triglicéridos disminuyendo la producción hepática de VLDL y favorece la actividad LPL.	Algunos polimorfismos de la proteína se asocian con hipertrigliceridemias moderadas.
Apo B100	Proteína constitutiva de la VLDL, IDL y LDL. Ligando del receptor hepático apo B/E o receptor LDL	La mutación R3500Q disminuye la afinidad por el receptor y se asocia con hipercolesterolemia familiar.
Receptor LDL	Receptor para la apo E y para la apoB100 de las LDL.	Las mutaciones relacionadas con disminución de la expresión o de la afinidad por sus ligandos es causa de hipercolesterolemia familiar poco responsiva al tratamiento con estatinas
LDLRAP1	Participa en el anclado del receptor LDL en las depresiones recubiertas de clatrina	Las mutaciones del gen LDLRAP1 se asocian con hipercolesterolemia autosómica recesiva
PCSK9	Se ha sugerido que participa en la regulación a la baja del receptor LDL	Potencial blanco terapéutico en la hipercolesterolemia

Abreviaturas: MTTP, proteína microsomal de transporte de triglicéridos. LRT, lipoproteínas ricas en triglicéridos (Quilomicrones y VLDL) LPL, lipoproteína lipasa. LDLRAP1, proteína 1 relacionada con el receptor LDL. PCSK9, subtilisina/kexina protein convertasa tipo 9

2

circulatorio sanguíneo. En el caso de las VLDL, el hepatocito las secreta directamente a la sangre.

Una vez en torrente sanguíneo, las lipoproteínas ricas en triglicéridos son sustrato de la lipoproteína lipasa (LPL, Fig 2). Esta enzima requiere de la presencia de la apo CII en la superficie de la lipoproteína para realizar su acción catalítica. La LPL se encuentra unida no covalentemente a los vasos sanguíneos a través de interacciones con los sulfatos de heparán del endotelio vascular. La acción catalítica de la LPL sobre las VLDL y quilomicrones genera ácidos grasos no esterificados que pueden difundir a través de las membranas celulares para ser utilizados como sustratos energéticos o para ser reesterificados en triglicéridos intracelularmente; la LPL es particularmente abundante en los vasos que irrigan al tejido adiposo y a los músculos cardíaco y esquelético.

La acción enzimática de las LPL sobre las LRT da lugar a la formación de remanentes de LRT. Durante la lipólisis, estos remanentes se enriquecen con apo E proveniente de las HDL y quedan atrapados en el espacio de Disse por interacción con los proteoglicanos antes de ser internalizados en los hepatocitos. La captación y endocitosis de los remanentes de LRT ocurre a través de dos receptores de membrana; la proteína-1 relacionada con el receptor de LDL (LRP1, también conocido como CD91) que se une al remanente por medio de la apo E o a la LPL, la cual funge como un puente de unión entre el remanente y la LRP1. Los remanentes de LRT también pueden ser internalizados al hepatocito vía el receptor para LDL, que reconoce a la apo B100 y a la apo E de los remanentes.

En el caso de las VLDL, si sus remanentes no son retenidos en el hígado, entonces sus triglicéridos continúan siendo sustrato de la LPL dando lugar a la formación de lipoproteínas más pequeñas y densas del tipo IDL (Fig. 1). Los triglicéridos de las IDL pueden continuar siendo hidrolizados por la LPL, pero son también sustrato de la lipasa hepática (LH) que tiene

afinidad por lipoproteínas de menor tamaño que las LRT. El destino intracelular de la IDL es similar al de los remanentes de las LRT. Sin embargo, si las IDL permanecen en circulación, la mayor parte de sus triglicéridos serán eliminados por la LPL y la LH, dando origen a lipoproteínas de mayor densidad y menor tamaño del tipo LDL.

3.2 Dislipoproteinemias primarias que afectan a las LRT

Disquilomicronemias. Se han descrito dos procesos patológicos que involucran el proceso de ensamble y secreción de quilomicrones, la abetalipoproteinemia y la enfermedad de retención de quilomicrones también conocida como enfermedad de Anderson. La abetalipoproteinemia es una enfermedad muy poco frecuente caracterizada por un nivel muy bajo o indetectable de VLDL, IDL y LDL. Asimismo, la quilomicronemia posprandial es prácticamente indetectable. La enfermedad es causada por mutaciones en el gen que codifica para la MTTP y en consecuencia ni el enterocito ni el hepatocito son capaces de estructurar quilomicrones o VLDL, respectivamente. Los síntomas está relacionados con deficiencias de las vitaminas liposolubles A, D, E y K que no pueden ser absorbidas por la incapacidad de formar quilomicrones.

La enfermedad de retención de quilomicrones es un desorden hereditario recesivo caracterizado por hipobetalipoproteinemia con ausencia selectiva de apo B48 y deficiencias severas de vitaminas liposolubles. Se distingue de la abetalipoproteinemia por la acumulación de quilomicrones en los enterocitos y concentraciones detectables de VLDL y LDL en plasma. Está causada por un defecto específico de la secreción de lipoproteínas intestinales; en los pacientes afectados por este padecimiento se han detectado mutaciones en el gen

2

SARA2 que codifica para la proteína Sar1b y por lo tanto los quilomicrones formados en RE no pueden ser dirigidos al aparato de Golgi para ser excretados. Si la disfunción de la proteína Sar1b es la base metabólica de la enfermedad de retención de quilomicrones, entonces deben existir mecanismos alternativos para la secreción de lipoproteínas en el hepatocito ya que el hígado no se ve afectado, pero esta hipótesis no se ha confirmado todavía.

Hipertrigliceridemias. Debido al papel central que tiene la LPL en el metabolismo de las LRT, la deficiencia de la actividad de esta enzima es causa de dislipidemias; la deficiencia homocigótica de LPL o de su cofactor la apo CII, provoca hipertrigliceridemia grave caracterizada por la presencia de quilomicrones en plasma (hiperlipoproteinemia tipo I). La incapacidad de hidrolizar los triglicéridos de los quilomicrones por parte de la LPL es causa de su elevada concentración y de su persistencia en plasma. Los sujetos afectados por esta deficiencia presentan concentraciones de triglicéridos entre 10 y 100 veces las cifras normales y sufren de episodios recurrentes de pancreatitis crónica. Es una deficiencia cuya frecuencia se estima en 1/500000. Sin embargo, la deficiencia heterocigótica de LPL es relativamente frecuente y puede ser causa de hipertrigliceridemia primaria, caracterizada por altas concentraciones de VLDL y duración prolongada de la quilomicronemia posprandial.

Se han descrito más de 100 mutaciones en el gen de la LPL; mientras algunas resultan en la pérdida total de la función enzimática afectando de manera concomitante a los niveles de colesterol-HDL, otras solo ejercen un efecto moderado en la actividad LPL. Por ejemplo, las mutaciones D9N y N291S cuya frecuencia combinada alcanza el 5% en población general, se caracterizan por hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia (colesterol-HDL < 40 mg/dL) asociadas a un riesgo elevado de enfermedad aterosclerosa coronaria. En contraste, los portadores de la mutación S447X que se presenta con una frecuencia

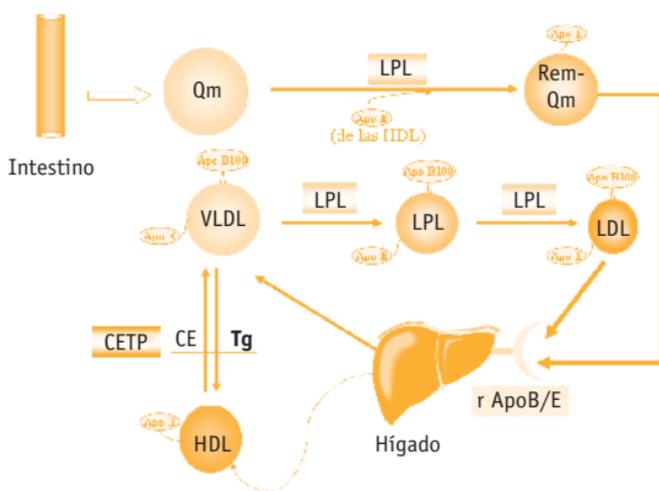
del 18 al 22% en la población general se caracterizan por presentar una actividad LPL elevada, bajos niveles de triglicéridos y altos de colesterol-HDL y en consecuencia un bajo riesgo de enfermedad cardiovascular.

Como se mencionó previamente, es común la asociación entre la hipertrigliceridemia provocada por la deficiencia parcial de LPL y la hipoalfalipoproteinemia. Esta relación relativamente común, involucra a la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) que facilita el intercambio equimolecular de triglicéridos contenidos en las lipoproteínas que contienen apo B y de ésteres de colesterol provenientes de las HDL (Fig 2). De esta manera, la CETP enriquece a las LpB con colesterol que se acumula al final de la cadena lipolítica en las LDL, y provoca una disminución simultánea del colesterol-HDL. De esta manera, cuando existe un déficit de actividad LPL, el tiempo de residencia y la concentración en plasma de las LRT son mayores, favoreciendo la acción de la CETP e induciendo en consecuencia menores niveles de colesterol-HDL. Sin embargo, no todas las mutaciones de la LPL que afectan su actividad tienen repercusiones sobre las HDL; se ha sugerido que cuando la LPL pierde su actividad hidrolítica pero conserva sus dominios de unión al LRP1 y a las LRT, entonces favorece la eliminación de las lipoproteínas completas y por lo tanto dichas mutaciones no se asocian a tiempos de residencia prolongados de las LRT ni a hipoalfalipoproteinemias.

Papel de la apo AV en la regulación de trigliceridemia. La apo AV es una proteína hepática de 343 aminoácidos recientemente descrita que se asocia a las LRT, y cuyo gen pertenece al cluster *APOA1/C3/A4*. La disrupción del gen *APOA5* en ratones produce hipertrigliceridemia, mientras que la sobre-expresión del gen conlleva a niveles bajos de triglicéridos en plasma [9]. Estas evidencias ponen de manifiesto el papel de la apo AV en la homeostasis de triglicéridos. La concentración de la apo AV en plasma es muy baja ($\approx 1 \mu\text{g/mL}$) probablemente debido a

Figura 2

Esquema del metabolismo intravascular de las lipoproteínas que contienen apo B. Solamente se ilustran los pasos principales. Los triglicéridos de los quilomicrones (Qm) intestinales son hidrolizados por acción de la lipoproteína lipasa (LPL) dando lugar a un remanente de quilomicron (Rem-Qm). El remanente es captado e internalizado por el receptor (r) apo B/apo E (receptor LDL) que interactúa con la apo E. De la misma manera, los triglicéridos de las VLDL de síntesis hepática, son sustrato de la LPL dando lugar a la formación consecutiva de IDL y de LDL. Estas últimas resultan enriquecidas en ésteres de colesterol provenientes de las HDL por acción de la proteína de transporte de ésteres de colesterol, CETP. Las LDL son reconocidas, captadas e internalizadas principalmente por interacción entre el receptor apo B/E (receptor LDL) y la apo B100. En menor proporción la apo E contribuye a la eliminación hepática de las LDL vía el mismo receptor



que durante su síntesis una proporción muy importante de la proteína queda retenida en el retículo endoplásmico y no circula al aparato de Golgi. Varios estudios han demostrado una asociación estadística muy importante entre algunos polimorfismos y haplotipos del gen de la apo *APOA5* y el nivel de triglicéridos. Los mecanismos de acción de la apo AV sobre la homeostasis de los triglicéridos son aún mal conocidos, pero se ha propuesto que disminuye la producción y secreción

hepática de VLDL, favorece la actividad de la LPL incrementando el aporte de ácidos grasos no esterificados al músculo, y aumenta la captación de los remanes de las LRT. Por lo tanto, las deficiencias de esta proteína o los polimorfismos que resultan en una menor expresión de la misma, se asocian con hipertrigliceridemia. Por todo lo anterior, las determinaciones de la apo AV y sus polimorfismos serán más adelante necesarias para establecer la etiología de las hipertrigliceridemias para poder individualizar su tratamiento.

3.3 Metabolismo de las LDL

Como se ha descrito anteriormente, la cascada lipolítica de las LRT culmina con la formación de LDL ricas en ésteres de colesterol por acción de la CETP. Las LDL son lipoproteínas más densas y más pequeñas que las VLDL porque su contenido de lípidos de núcleo ha sido notablemente reducido. La disminución de tamaño de la partícula favorece la exposición de los dominios de la apo B100 que es reconocida específicamente por el receptor hepático para las LDL (LDLr). Este receptor es una glicoproteína de membrana que se ubica en depresiones recubiertas de clatrina las cuales permiten la endocitocitosis del complejo receptor-ligando. La interacción LDLr-apoB100 requiere de una proteína adaptadora para receptor LDL, LDLRAP1 (también conocida como ARH). El complejo es transportado intracelularmente vía endosomas tempranos recubiertos de clatrina a endosomas tardíos en donde el pH ácido permite la disociación del complejo. Una vez disociados, el receptor es reciclado hacia la membrana del hepatocito, mientras que la partícula LDL se degrada en el compartimiento lisosomal. La acumulación de colesterol liberado del núcleo de la LDL inactiva a la proteína de unión al elemento de regulación de esteroides (SREBP), un factor de transcripción que dirige la expresión de

2

genes relacionados con la síntesis de colesterol y del receptor LDL. De esta manera, la vía de internalización de las LDL por su receptor específico, mantiene la homeostasis de colesterol. Además de la apo B100, la apo E es también un ligando específico del LDLr. Esta última proteína favorece la captación y eliminación de las LDL por el hepatocito

Uno de los genes que contiene en su secuencia reguladora el elemento de respuesta a esteroides, es el *PCSK9* que codifica para una proteína con posible actividad de proteasa denominada subtilisina/kexina proteasa tipo 9 (por sus siglas en inglés, PCSK9). Esta proteína regula a la baja la expresión de LDLr en la membrana del hepatocito y se ha sugerido que la atenuación o eliminación de su actividad es un blanco terapéutico para la hipercolesterolemia.

3.4 Hipercolesterolemia.

La hipercolesterolemia primaria (hipercolesterolemia familiar, HF) puede tener su origen en la disfunción del receptor LDL, en la falta de reconocimiento del receptor por su ligando, o en deficiencias de la endocitosis o procesamiento intracelular del complejo receptor-ligando. La disfunción del receptor puede ser originada por mutaciones que alteran la estructura del mismo; hasta la fecha se han descrito 619 mutaciones puntuales en el receptor LDL y casi todas afectan la función de la proteína. Los pacientes afectados por estas mutaciones presentan hipercolesterolemia familiar (HF) asociada frecuentemente a hipertrigliceridemia moderada, la cual es consecuencia de una eliminación deficiente de los remanentes de LRT vía el receptor hepático LDLr. Otra causa de una interacción deficiente entre el LDLr y su ligando, se ha ubicado en una transición G por A en la posición +10708 del gen *APOB100* que resulta en la sustitución de la arginina 3500 de la cadena de aminoácidos por

una glutamina (R3500Q). La frecuencia de la mutación puede llegar de hasta de 1/210 en algunas poblaciones. La mutación se presenta en el dominio de unión al receptor, pero los sujetos afectados presentan niveles plasmáticos de colesterol-LDL menores que los pacientes con hipercolesterolemia familiar. Además, los pacientes portadores de la mutación responden mucho mejor al tratamiento con estatinas que los sujetos con HF. Las razones de estas diferencias entre ambas patologías, se han explicado por la apo E; esta apolipoproteína tiene una región que posee una gran analogía con dominio de unión al LDLr de la apo B100. Por lo tanto, al existir un receptor funcional en los sujetos portadores de la mutación R3500Q, la apoE puede suplir parcialmente la función de ligando de la apo B100 en las LDL. Debido a que la reserva de colesterol en el hepatocito disminuye, éste responde sobreexpresando el receptor LDL, por efecto de la SRBP. En consecuencia, los sujetos portadores de la mutación R3500Q, presentan niveles normales de triglicéridos, ya que existe una captación muy eficiente de los remanentes de LRT vía la interacción apo E-LDLr.

En la hipercolesterolemia, debido a que el receptor no tiene la afinidad normal por las LDL, o carece de ella, las LDL se eliminan lentamente del compartimiento plasmático. Como consecuencia, las LDL se exponen por más tiempo a la acción de las lipasas, particularmente de la lipasa hepática, cuya actividad lipolítica reduce el contenido del núcleo de las LDL, dando lugar a la formación de partículas LDL más pequeñas y más densas que lo normal. A su vez, estas LDL más densas y pequeñas penetran con relativa facilidad al espacio subendotelial y son muy susceptibles a ser oxidadas, por lo tanto son altamente proaterogénicas.

Como se ha mencionado previamente, la apo E desempeña un papel muy importante en el metabolismo de las lipoproteínas que contienen apo B, y por lo tanto, cambios en la estructura de esta proteína son causa de dislipidemia.

2

La apo E es una proteína polimórfica; se reconocen tres alelos comunes que codifican para el mismo número de isoformas en plasma, apo E2, apo E3 y apoE4, siendo la apo E3 la isoforma predominante. Las otras dos isoformas difieren en la sustitución de un aminoácido; la apo E2 presenta una cisteína en posición 158 en lugar de la arginina característica de la apo E3, mientras que en la apo E4 el aminoácido 112 es una arginina, en contraste con la apo E3 que presenta una cisteína en esa posición. Tomando como referencia a la apo E3, la apo E2 presenta una baja afinidad por el receptor LDL. Por lo anterior, los remanentes de LRT tienen un tiempo de residencia en plasma prolongado, lo que puede dar lugar a una hipertrigliceridemia. Además, la baja afinidad de la apo E2 por el receptor, no contribuye a eliminar las LDL, y en consecuencia la reserva intracelular de colesterol disminuye. A lo anterior, el hepatocito responde sobreexpresando el LDLr, lo que explicaría los niveles más bajos de colesterol plasmático observados en los sujetos que expresan la isoforma apo E2 en comparación con los que expresan E3 y E4. En contraste, la isoforma apo E4 presenta una alta afinidad por el receptor LDL, favoreciendo así la captura hepática de lipoproteínas y el aumento de la reserva de colesterol con la disminución consecuente de la expresión del LDLr y el aumento concomitante de colesterol plasmático. En resumen la isoforma apo E2 puede asociarse a hipertrigliceridemia con niveles de colesterol plasmático normales, mientras que la isoforma apo E4 se asocia con hipercolesterolemia. Sin embargo, los efectos que el fenotipo apo E pueda tener sobre el perfil de lípidos están determinados por factores como el género, dieta y consumo de alcohol.

Otra forma de hipercolesterolemia primaria severa ha sido denominada Hipercolesterolemia Autosómica Recesiva (HAR) porque sigue un patrón de transmisión hereditaria no dominante que contrasta con la hipercolesterolemia familiar causada por mutaciones del gen del receptor LDL. La base

genética de este trastorno del metabolismo de las Lp B, radica en mutaciones del gen que codifica para la proteína LDLRAP1, indispensable para anclar al receptor LDL a las depresiones recubiertas de clatrina para su internalización; por esta razón, las LDL no pueden ser endocitadas y permanecen en circulación. La HAR se caracteriza por niveles de colesterol total y LDL más benignos y mejor controlables con estatinas que la HF.

Otras deficiencias metabólicas poco frecuentes causales de hipercolesterolemia primaria se han ubicado en disfunciones de las proteínas PCSK9, SREBP, pero la frecuencia reportada de estas anomalías es aún muy baja.

4. Conclusiones

Las dislipoproteinemias más frecuentes que afectan a las lipoproteínas que contienen apo B son la hipertrigliceridemia y la hipercolesterolemia, siendo ambas factores de riesgo independientes de enfermedad aterosclerosa coronaria. Las causas metabólicas de estas dislipidemias se ubican en diferentes genes que codifican para proteínas involucradas en el metabolismo de las LRT y de las LDL. La etiología de las dislipidemias es muy importante en cuanto a la respuesta que tenga el individuo a los diferentes fármacos utilizados para tratarlas. Este factor será cada vez más relevante con el advenimiento de la farmacogenómica que nos permitirá seleccionar el mejor fármaco y la dosis ideal del mismo de manera individualizada en nuestros pacientes con dislipidemias.

Lecturas recomendadas

- Cartwright IJ, Plonne D, Higgins JA. Intracellular events in the assembly of chylomicrons in rabbit enterocytes. *J Lipid Res* 2000; 41:1728-39.
- Cartwright IJ, Higgins JA. Intracellular events in the assembly of very-low-density-lipoprotein lipids with apolipoprotein B in isolated rabbit hepatocytes. *Biochem J* 1995; 310:897-907.
- Kane JP, Havel RJ: Disorders of the biogenesis and secretion of lipoproteins containing the B apolipoproteins. En: Scriver CR, Beaudet AR, Sly WS, Valle D, Stanbury JB, Wyngaarden JB, Frederickson DS eds. "The Metabolic Basis of Inherited Disease". New York, McGraw-Hill, 1989;1139-1164.
- Roy CC, Levy E, Green PHR, Sniderman A, Letarte J, Buts JP, et al. Malabsorption, hypocholesterolemia and fat filled enterocytes with increased intestinal apoprotein B. Chylomicron retention disease. *Gastroenterology* 1987; 92:390-399.
- Jones B, Jones EL, Bonney SA, Patel HN, Mensenkamp AR, Eichenbaum-Voline S, et al. Mutations in a Sar1 GTPase of COPII vesicles are associated with lipid absorption disorders. *Nat Genet* 2003; 34:29-31.
- Nierman MC, Rip J, Twisk J, Meulenberg JJ, Kastelein JJ, Stroes ES, et al. Gene therapy for genetic lipoprotein lipase deficiency: from promise to practice. *Neth J Med* 2005; 63:14-19.
- Van Bockxmeer FM, Liu Q, Mamotte C, Burke V, Taylor R. Lipoprotein lipase D9N, N291S and S447X polymorphisms: their influence on premature coronary heart disease and plasma lipids. *Atherosclerosis* 2001; 157:123-129.
- Pérez MO, Duhal N, Lacroix B, Bonte JP, Fruchart JC, Luc G. Different VLDL apo B, and HDL apo AI and apo AII metabolism in two heterozygous carriers of unrelated mutations in the lipoprotein lipase gene. *Clin Chim Acta* 2006; 368:149-154.
- Schaap FG, Rensen PC, Voshol PJ, Vrins C, Van Der Vliet HN, et al. ApoAV reduces plasma triglycerides by inhibiting very low density lipoprotein-triglyceride (VLDL-TG) production and stimulating lipoprotein lipase-mediated VLDL-TG hydrolysis. *J Biol Chem* 2004;279: 27941-27947.
- Fruchart NJ, Bauge E, Niculescu LS, Pham T, Thomas B, Rommens C, et al. Mechanism of triglyceride lowering in mice expressing human apolipoprotein A5. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 319:397-404.
- Merkel M, Loeffler B, Kluger M, Fabig N, Geppert G, Pennacchio LA, et al. Apolipoprotein AV accelerates plasma hydrolysis of triglyceride-rich lipoproteins by interaction with proteoglycan-bound lipoprotein lipase. *J Biol Chem* 2005; 280:21553-21560.
- Maxwell KN, Breslow JL. Adenoviral mediated expression of Pcsk9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:7100-7105.
- Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4:214-225.

- Miserez AR, Keller U. Differences in the phenotypic characteristics of subjects with familial defective apolipoprotein B-100 and familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:1719-1729.
- Vrablik M, Ceska R, Horinek A. Major apolipoprotein B-100 mutations in lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Physiol Res* 2001; 50:337-343.
- Dallongeville J, Lussier CS, Davignon J. Modulation of plasma triglyceride levels by apoE phenotype: a meta-analysis. *J Lipid Res* 1992; 33:447-454.
- Frikke SR. Context-dependent and invariant associations between APOE genotype and levels of lipoproteins and risk of ischemic heart disease: a review. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2000; 233:3-25.
- Soutar AK, Naoumova RP, Traub LM. Genetics, clinical phenotype, and molecular cell biology of autosomal recessive hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1963-1970.
- Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34:154-156.

Alteraciones de las lipoproteínas de alta densidad (HDL)

3

Dr. Óscar A. Pérez Méndez

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) participan en el transporte reverso de colesterol (TRC), que se define como el regreso del colesterol excedente de los tejidos hacia el hígado para su reciclamiento o excreción. El papel central que desempeñan las HDL en esta ruta metabólica, además de algunas otras características, le confieren a estas lipoproteínas sus propiedades antiaterogénicas.

En este capítulo se describe a grandes rasgos la estructura de las HDL, así como las clasificaciones más comunes que existen de estas lipoproteínas. A continuación, se describen las etapas del TRC, indicando las proteínas involucradas en el proceso; esto permite plantear los fundamentos de las hipofalipoproteinemias primarias y otras alteraciones de las HDL, que se puntualizan cuando se detalla cada paso del TRC. Para facilitar la comprensión del texto, se ha incluido un esquema

3

de las etapas del TRC que permitirá al lector ubicar en cada momento la etapa de la ruta metabólica que se está tratando. Por último, se mencionan algunas situaciones que se acompañan de hipoalfalipoproteinemias secundarias sin la intención de dar un tratamiento exhaustivo a cada una de ellas.

Estructura y clasificación de las HDL

Las HDL, como el resto de las lipoproteínas, son complejos macromoleculares pseudomiceliarios conformadas por colesterol libre y fosfolípidos en su superficie, y por colesterol esterificado y triglicéridos en su núcleo. El complejo lipídico se estabiliza con apolipoproteínas, de las cuales, la apo AI es la más abundante y es característica de las HDL. La apo AII es la segunda proteína en abundancia de las HDL, que además contienen apo E, apo CI, apo CII, apo CIII y apo AIV. La composición química de las HDL totales se presenta en las tablas 1 y 2 del capítulo precedente.

Se han descrito varias subclases de HDL en función de diferentes características fisicoquímicas y de composición; las HDL se han separado por su densidad en HDL2 (densidad de flotación entre 1.063 y 1.12 g/mL) y HDL3 (densidad de flotación entre 1.12 y 1.21 g/mL). Por su contenido en lipoproteínas se han distinguido dos grandes grupos, la lipoproteínas que contienen solamente apo AI (LpAI) y las que contienen tanto apo AI como apo AII (LpAI:AII). Por su tamaño, las HDL se subdividen en cinco clases, en orden creciente: HDL3c, HDL3b, HDL3a, HDL2a y HDL2b. Otra clasificación las divide en α - y pre β -HDL, por la fracción electroforética plasmática en la que migran en combinación con su tamaño. Todos estos intentos de subclasificar a las HDL responden a dos factores: la heterogeneidad de esta familia de lipoproteínas y a que la función que realizan HDL depende de su estructura. A algunas subclases

se les atribuyen más propiedades antiaterogénicas que a otras, y en consecuencia la disminución de tales HDL en plasma es un factor de riesgo cardiovascular. Así, la función de las HDL depende de su composición, su tamaño, su carga eléctrica y otra serie de factores fisicoquímicos. No obstante, no hay un consenso acerca de cuál es el mejor método de subclasificación de las HDL.

Alteraciones del metabolismo de las HDL y aterosclerosis

En la práctica, la cantidad de partículas HDL circulantes se estima por la cantidad de colesterol que contienen. Hipoalfalipoproteinemia en términos pragmáticos se define como un colesterol-HDL < 40 mg/dL en adultos. Para los pacientes pediátricos, hipoalfalipoproteinemia debe determinarse como concentraciones plasmáticas de colesterol-HDL por debajo de la décima percentila ajustada por la edad y sexo del sujeto.

Es bien sabido que las hipoalfalipoproteinemias son un factor de riesgo independiente de enfermedad aterosclerosa coronaria (EAC). De hecho, en los estudios prospectivos, el colesterol-HDL es comúnmente el factor de riesgo lipídico que mejor correlaciona con el riesgo de aterosclerosis coronaria. Como se describe a lo largo del texto, las HDL desempeñan, sin duda, un papel directo en la protección contra el proceso ateroscleroso. Sin embargo, su actividad protectora probablemente no explica la totalidad del gran poder predictivo que tienen las HDL en los estudios epidemiológicos. En efecto, los niveles de colesterol-HDL suelen correlacionar de manera inversa con los triglicéridos plasmáticos, y se asocian además con la presencia de partículas LDL pequeñas y densas que son altamente aterogénicas. Además, la hipoalfalipoproteinemia puede ser consecuencia de resistencia a la insulina y por lo tanto se

3

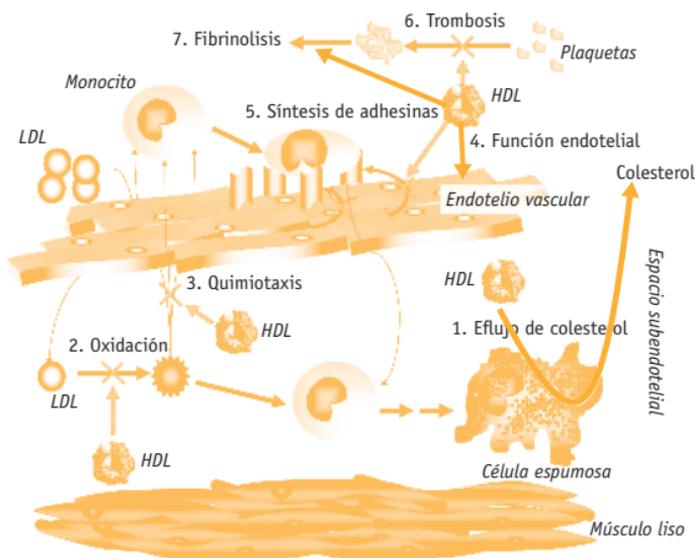
considera marcador del síndrome metabólico que es proaterogénico *per se*. Otros factores de riesgo de aterosclerosis como el sobrepeso, ingesta elevada de carbohidratos, el tabaquismo y el sedentarismo, también generan hipoalfalipoproteinemia secundaria, de tal manera que los bajos niveles de colesterol-HDL son el resultado de varias situaciones proaterogénicas, que no siempre se han incluido en los estudios epidemiológicos. Por lo tanto, el bajo colesterol-HDL es simultáneamente causa de aterosclerosis y marcador de otros factores de riesgo.

En contraste con las observaciones de los estudios epidemiológicos, algunos casos aislados de hipoalfalipoproteinemia severa no se asocian a riesgos elevados de EAC. En ese tipo de pacientes, se ha determinado que el catabolismo de las HDL es muy elevado, y presentan una alta proporción de partículas pequeñas, tipo HDL3b y HDL3c. En otras palabras, la cantidad de HDL es importante, pero el tipo de partícula y su metabolismo son también muy relevantes en las funciones antiaterosclerosas que se resumen en la Figura 1 y que se describen brevemente a continuación.

Metabolismo intravascular de las HDL: el transporte reverso de colesterol (TRC). Un mecanismo por medio del cual las HDL evitan la formación del ateroma es el TRC, que se define como el regreso de colesterol excedente de las células periféricas hacia el hígado para su excreción o reciclamiento (Figura 2). La primera etapa del TRC es la biosíntesis de HDL por parte del hepatocito. La apo AI la secreta el hepatocito como proapo AI, que contiene un hexapéptido señal que se elimina en plasma. Durante el proceso de secreción, la proteína se asocia con fosfolípidos de membrana y forma un tipo de HDL discoidales denominadas partículas pre- β 1 que son muy ávidas por el colesterol excedente de las células periféricas. Mutaciones en el gen de la apo AI son causas aisladas y poco frecuentes de hipoalfalipoproteinemias primarias (Tabla 1).

Figura 1

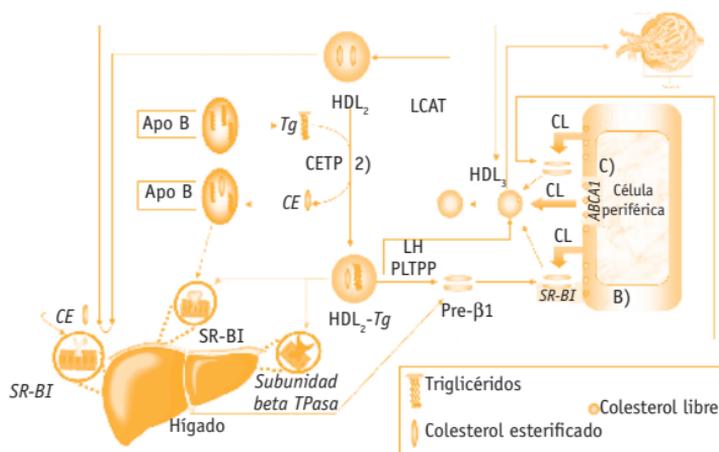
Resumen de los efectos antiaterogénicos de las HDL. Las flechas y las cruces rojas indican efectos inhibitorios. Las flechas verdes que se originan en las HDL son indicativas de propiedades que favorecen el proceso. Las HDL promueven el eflujo de colesterol de los macrófagos y células espumosas (1) que se encuentran en el espacio subendotelial durante las primeras etapas de la formación del ateroma. Poseen además propiedades antioxidantes (2), inhiben la quimiotaxis promovida por las LDL oxidadas (3), favorecen la producción de NO por las células endoteliales (4), regulan la síntesis de adhesinas en el endotelio vascular (5) y presentan propiedades antitrombóticas (6) y profibrinolíticas (7). Adaptado de la referencia [18]



El siguiente paso en el TRC es el eflujo de colesterol de las células hacia las HDL, principalmente de tipo pre- β 1; se lleva a cabo en mayor proporción por medio de una proteína de membrana denominada ABC-A1 (ATP binding cassette Class A type 1), que utiliza ATP para bombear colesterol y fosfolípidos de manera activa hacia las HDL ubicadas en el exterior de la célula. Las alteraciones en la estructura de esta proteína de membrana son causa de hipoalfalipoproteinemia severa conoci-

Figura 2

Esquema del mecanismo de transporte reverso de colesterol. Los aceptores primarios (partículas pre- β 1 o HDL3) captan el colesterol libre (CL) excedente de las células periféricas por A) contacto simple con la membrana celular, o B) por medio del receptor SR-B1, también denominado CLA-1. La incorporación de colesterol en los aceptores primarios de colesterol y la esterificación del mismo por la LCAT, dan origen a aumentos progresivos del tamaño de la lipoproteína, generando sucesivamente HDL3 y HDL2. El colesterol esterificado (CE) puede seguir dos rutas: 1) es eliminado directamente de la lipoproteína por un mecanismo en el que interviene el receptor hepático SR-B1, generando así HDL de menor tamaño capaces de reiniciar el ciclo o, 2) por acción de la CETP es intercambiado por triglicéridos (Tg) provenientes de las lipoproteínas que contienen apo B, principalmente VLDL e IDL, llegando así al hígado para su reciclamiento o excreción, gracias al receptor hepático B/E (R-apo B/E). La LH hidroliza los triglicéridos de las HDL captados por la ruta 2). Esta hidrólisis en asociación con la actividad PLTP, regenera los aceptores primarios de colesterol. Las HDL se eliminan del compartimento plasmático (flechas rojas) por el R-apo B/E cuando están enriquecidas con apo E, por la subunidad beta de la ATPasa ectópica que funge como receptor HDL en el hepatocito, o por el túbulo renal. Adaptado de la referencia [7].



da como enfermedad de Tángier. Esta enfermedad, en su forma homocigota, se manifiesta por una concentración muy baja de colesterol-HDL, a veces indetectable, hipertrigliceridemia moderada y concentración plasmática de colesterol-LDL tam-

Tabla 1

Algunas mutaciones descritas en el gen de la apo A-I y sus repercusiones sobre la incidencia de EAC

Mutación	Número de sujetos descritos	EAC*	Nombre de la mutación
Cys173→Arg	33	-	Apo A-I Milano
Cys151→Arg	2	-	Apo A-I Paris
Gly26→Arg	3	-	Apo A-I Iowa
Pro165→Arg	17	-	
Gln84→stop	1	+	Apo A-I Tsukuba
Delección de Guanina, codón 202	5	-	
Lys107→0	10	+	Apo A-I Helsinki
Leu159→Pro	19	+	Apo A-I Zavalla
Leu159→Arg	7	-	Apo A-I Fin
Glu198→Lys	8	-	
Gln-2→stop	9	+	Q[-2]X

+: EAC en uno o varios de los sujetos estudiados; -: ningún caso descrito de EAC hasta el momento

bién baja. Estas anomalías se acompañan de hipertrofia de las amígdalas y hepatoesplenomegalia. Los sujetos heterocigotos portadores de la mutación del ABC-A1 presentan en promedio concentraciones de colesterol-HDL y de apo AI alrededor de 30 y de 90 mg/dL, respectivamente, lo que equivale a un 60% de los niveles observados en familiares no afectados por la mutación. Algo similar se observa en población general y con diferentes mutaciones y polimorfismos del gen ABC-A1. En particular, dos polimorfismos puntuales del gen *ABCA1* están relacionados con bajos niveles de colesterol-HDL: V771M, V825I, mientras que las isoformas R1587K y E1172D del ABC-A1 se asocian con altos niveles de colesterol-HDL. Por lo tanto la proteína ABC-A1 es uno de los determinantes principales de los niveles

3

plasmáticos de colesterol-HDL, y se acepta actualmente que algunas mutaciones en el gen ABC-A1 representan un factor de riesgo de desarrollar EAC por un eflujo de colesterol deficiente por parte de las células.

Después del eflujo, el colesterol captado por las HDL tipo pre- β 1 es esterificado por la enzima plasmática lecitina: colesterol acil transferasa (LCAT). Esta esterificación provoca que el colesterol pierda su carácter anfipático, abandonando la superficie de la lipoproteína para situarse en el interior de la partícula, aumentando el tamaño de la misma. Se han descrito unas 40 mutaciones del gen de la LCAT, que dan lugar a la Deficiencia Familiar de LCAT (DFL) o a la enfermedad de ojo de pescado (FED, por sus siglas en inglés) cuando ambos alelos son afectados. La DFL se caracteriza por una deficiencia total de la actividad LCAT, mientras que en la FED la LCAT conserva la capacidad de esterificar el colesterol libre de las LDL. En los pacientes afectados por cualquiera de estos padecimientos se detecta opacidad corneal, anemia normocítica, proteinuria progresiva hasta enfermedad renal terminal, niveles bajos en plasma de colesterol-LDL, colesterol-HDL alrededor de 10 mg/dL, hipertrigliceridemia moderada, un hipercatabolismo de la apo AI de las HDL y una elevada proporción de apo E en estas lipoproteínas. A pesar de que es más común la enfermedad aterosclerosa coronaria en los sujetos afectados por DFL que en la FED, existe controversia al respecto. Por otra parte, la deficiencia heterocigótica de LCAT puede ser causa de hipoalfalipoproteinemia moderada asociada a niveles de colesterol-LDL por debajo de los 100 mg/dL y un cociente elevado de colesterol libre/colesterol total, y por lo general pasa desapercibida por el clínico. Cabe destacar que la actividad LCAT en equilibrio con la proteína de transporte de ésteres de colesterol que se describe a continuación, no sólo puede afectar los niveles de colesterol-HDL, sino también la estructura de las mismas. Este hecho es relevante cuando se considera que la estructura de las

HDL es más importante que la concentración de colesterol-HDL, como se ha sugerido por algunos autores.

Una vez esterificado por la LCAT, el colesterol puede ser intercambiado por triglicéridos provenientes de lipoproteínas que contienen apo B, principalmente VLDL e IDL, y quilomicrones en estado postprandial. El intercambio de lípidos hidrofóbicos está facilitado por la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP). Debido a que la CETP depleta a las HDL de su contenido de colesterol, la actividad de esta proteína de transporte correlaciona inversamente con los niveles de colesterol-HDL. De esta manera, sujetos que presentan una deficiencia heterocigota de CETP, o que presentan ciertos polimorfismos asociados con una expresión disminuida de la proteína, se caracterizan por niveles de colesterol-HDL elevados. Además, el riesgo de aterosclerosis es bajo en los sujetos con deficiencia heterocigota de CETP. A partir de tales evidencias y de ciertas observaciones en animales experimentales, se planteó la posibilidad de inhibir farmacológicamente a la CETP para elevar los niveles de colesterol-HDL y con ello disminuir el riesgo cardiovascular. A pesar de producir un incremento del 34% del colesterol-HDL y de inducir un descenso del 7% en el colesterol-HDL, el inhibidor de la CETP Torcetrapib demostró ser ineficaz, incluso nocivo, en estudios fase III de prevención de eventos coronarios. El fracaso de esta maniobra metabólica demuestra que el colesterol-HDL no es antiaterogénico *per se*, sino que es un indicador de la cantidad, probablemente de la calidad, de partículas HDL. Los investigadores que apoyaron la idea de que la CETP es proaterogénica y, por lo tanto, su inhibición para elevar los niveles de colesterol-HDL podía ser una estrategia contra el desarrollo de la enfermedad, dieron poca importancia a ciertos argumentos en contra. En primer lugar, los individuos con mutaciones en ambos alelos del gen CETP, y que presentan actividad CETP nula en plasma, desarrollan aterosclerosis precoz. En segundo lugar, el poder antiaterogé-

3

nico de las HDL radica en el número y en el tipo de partículas circulantes. La inhibición de la CETP provoca acumulación de ésteres de colesterol en las HDL, que se manifiesta por la elevación plasmática del colesterol-HDL. Así, la inhibición de la CETP no contribuye a elevar el número de partículas HDL y además altera su estructura, generando partículas de gran tamaño y poco funcionales. Se requeriría dar una salida alternativa del plasma a los ésteres de colesterol de la HDL, por ejemplo incrementando la expresión del SR-BI (ver Fig. 2) con fibratos o tiazolidinedionas. Por último, algunos modelos de ratones transgénicos para CETP son menos susceptibles a la aterosclerosis.

Continuando con el TRC, los triglicéridos que llegaron a las HDL por la CETP son hidrolizados por la lipasa hepática (LH). Esta hidrólisis, en sinergia con la actividad de la proteína de transporte de fosfolípidos (PLTP), disminuye el tamaño de las HDL2 transformándolas en HDL3 y en partículas pre- β 1 que pueden reiniciar el ciclo de captación de colesterol. El papel de la LH y de la PLTP en el desarrollo de la aterosclerosis, si es que en realidad tienen alguno, no ha sido bien estudiado.

El TRC es un ciclo de captación de colesterol que se ve interrumpido por la eliminación de las HDL del compartimiento plasmático. Los sitios catabólicos de las HDL se ubican en el túbulo renal y en el hepatocito. La eliminación renal implica filtración glomerular de las HDL, mientras que la eliminación hepática ocurre por la captación de la partícula completa cuando las HDL están enriquecidas con apo E, vía el receptor apo B/E descrito en el capítulo precedente. Otro posible mecanismo de eliminación hepática de las HDL involucra un receptor hepático que corresponde a la subunidad beta de la ATPasa mitocondrial que se expresa de manera ectópica en la membrana citoplasmática del hepatocito. Existen dos factores principales que favorecen el catabolismo de las HDL, el tamaño de la partícula, entre más pequeñas mayor su tasa de catabolismo, y la carga eléctrica

negativa, entre más electronegativa menor catabolismo. Cabe destacar que la carga eléctrica de superficie de las HDL está determinada fundamentalmente por la cantidad de proteína que contiene la partícula. El impacto del catabolismo sobre los niveles de HDL en plasma es evidente, a mayor catabolismo menos concentración; sin embargo, existe controversia acerca de si un catabolismo acelerado es siempre nocivo, debido a que en ciertas hipoalfalipoproteinemias profundas sin riesgo de aterosclerosis existe un catabolismo acelerado de las HDL. Además, algunos fármacos con propiedades antiaterosclerosas como el ciprofibrato y la pioglitazona incrementan de manera notable el catabolismo de estas lipoproteínas.

El TRC concilia la mayor parte de los hallazgos en lo que concierne al metabolismo de lípidos y los resultados epidemiológicos, pero las HDL poseen además otras propiedades que pueden contribuir a su potencial antiateroscleroso.

Actividad antioxidante de las HDL. Las LDL oxidadas en el espacio subendotelial intervienen en las etapas tempranas de la formación de la placa ateromatosa. En este contexto, el papel antiaterogénico de las HDL se debe a la capacidad antioxidante que poseen. Varios de sus elementos participan en esta propiedad, entre ellos sus apolipoproteínas y particularmente la paraoxonasa-1 (PON1), enzima asociada físicamente a las HDL plasmáticas. Esta enzima fue descrita inicialmente como una enzima de desintoxicación que hidroliza el paraoxón, un potente inhibidor de las colinesterasas y de donde deriva su nombre. Posteriormente, diversos estudios epidemiológicos demostraron una asociación entre la paraoxonasa y la incidencia de enfermedad aterosclerosa coronaria. Las bases moleculares que explican la relación inversa entre la PON1 y la aterosclerosis, se han ubicado en la capacidad que posee la enzima de eliminar los lipoperóxidos que participan en la formación de la placa. Así, la PON1 cataliza la formación de derivados inactivos

3

desde el punto de vista del estrés oxidativo, de la quimiotaxis y del proceso inflamatorio en general.

La actividad paraoxonasa varía entre individuos por factores genéticos o fisiopatológicos; el gen humano de la paraoxonasa presenta dos polimorfismos (M55L y Q192R) que influyen la actividad de la enzima. Por otra parte, la actividad paraoxonasa se ha encontrado disminuida en sujetos hiperlipidémicos y sujetos diabéticos insulino-dependientes. Además, existe una correlación positiva entre la concentración de apo A-I y la actividad paraoxonasa. Tal correlación tiene su origen en que la cantidad de partículas HDL determina el número de moléculas de la enzima presente en plasma. Siendo la apo A-I un marcador excelente de la cantidad de partículas HDL, la correlación entre apo A-I plasmática y actividad paraoxonasa se explica por sí misma. La capacidad de las HDL para desorber la paraoxonasa de la membrana del hepatocito depende también del contenido de colesterol libre presente en la lipoproteína, indicando que la tensión de superficie y la fluidez de la capa de fosfolípidos de las HDL son fundamentales para su asociación con la enzima. Estos resultados apoyan el concepto de que no todas las partículas HDL tienen el mismo potencial antiaterogénico; sólo algunas tienen la característica de transportar paraoxonasa en plasma y vectorizarla al espacio subendotelial en donde desempeña su papel antiateroscleroso.

Por todo lo anterior, es indudable que la paraoxonasa tiene una participación importante en la prevención de la aterosclerosis, pero hay otros elementos que confieren la actividad protectora a las HDL; se han descrito otras propiedades de las HDL dentro de las que destacan la protección de la función endotelial, y la regulación de la actividad secretoria del endotelio, de la respuesta inflamatoria, de la coagulación y de la fibrinólisis por parte de las HDL. Sin embargo, todas

estas propiedades han sido demostradas *in vitro* y no hay evidencias directas de estas actividades *in vivo*, mucho menos en el humano.

Hipoalfalipoproteinemias secundarias

Existen diversos padecimientos, y factores metabólicos y ambientales que favorecen la hipoalfalipoproteinemia. El hipotiroidismo, nefropatía, la obesidad, sedentarismo, tabaquismo, algunos lípidos alimentarios, fármacos como el probucol, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2, entre otros factores, producen hipoalfalipoproteinemia secundaria. Los mecanismos que originan la hipoalfalipoproteinemia en estas situaciones son variados e incluye alteraciones de alguno de los pasos del TRC, disminución de la síntesis o incremento del catabolismo de las HDL, o la combinación de dos o más de estos mecanismos. La hipertrigliceridemia, cualquiera que sea su etiología, por efecto de la CETP, también es una causa común de hipoalfalipoproteinemia y es la causa principal de hipoalfalipoproteinemias.

En particular, en la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 se combinan diversos factores que desencadenan la hipoalfalipoproteinemia; por una parte, el incremento en la biosíntesis de triglicéridos hepáticos que originan la hipertrigliceridemia característica. Por otra parte, la concentración en plasma de adiponectina, hormona sintetizada por el adipocito cuya síntesis disminuye en la resistencia a la insulina, correlaciona de manera inversa con el catabolismo de la apo AI de las HDL. Además, los sujetos con diabetes tipo 2 e insulinorresistentes presentan HDL pequeñas, y como se ha mencionado previamente, este tipo de partículas se cataboliza rápidamente.

3

Por último, la obesidad que con frecuencia se presenta en los sujetos con resistencia a la insulina y/o diabetes tipo 2 también altera de manera independiente el metabolismo de la apo AI de las HDL.

Conclusiones

La hipoalfalipoproteinemia es un factor de riesgo de desarrollar enfermedad aterosclerosa coronaria. La explicación más aceptada de la capacidad antiaterosclerosa de las HDL ha sido el papel central que desempeñan en el TRC. Modificaciones de cualquier índole en las proteínas implicadas en esta ruta metabólica intravascular se relacionan con alteraciones de las concentraciones plasmáticas de HDL. El concepto emergente de que el colesterol-HDL no es un buen parámetro para evaluar el riesgo coronario asociado a estas lipoproteínas se ha fortalecido con las lecciones que nos ha dejado la falta de efectividad del inhibidor de la CETP, Torcetrapib. En cambio, es cada vez más aceptado que en una visión a futuro de la evaluación del riesgo cardiovascular con lo que respecta a las HDL, será necesario determinar las concentraciones plasmáticas de las diferentes subclases, o algunas características fisicoquímicas de estas lipoproteínas.

Lecturas recomendadas

Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-2497.

Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002; 106: 3143-3421.

- Assmann G, Schulte H, Von Eckardstein A, Huang Y: High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk: the PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996; 124:S11-S20.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-1847.
- Elkhalil L, Majid Z, Bakir R, Pérez-Méndez O, Castro G, Poulain P, et al. Fish-eye disease: structural and in vivo metabolic abnormalities of high-density lipoproteins. *Metabolism* 1997; 46:474-483.
- Pérez MO, Bruckert E, Franceschini G, Duhal N, Lacroix B, Bonte JP, et al. Metabolism of apolipoproteins AI and AII in subjects carrying similar apoAI mutations, apoAI Milano and apoAI Paris. *Atherosclerosis* 1999; 148: 317-325.
- Pérez MO, Luc G, Posadas RC. Concentraciones bajas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en plasma y enfermedad arterial coronaria. *Arch Inst Cardiol Méx* 2000; 70: 312-321.
- Brooks WA, Marcil M, Clee SM, Zhang LH, Roomp K, van Dam M, et al. Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density v lipoprotein deficiency. *Nat Genet* 1999; 22: 336-345.
- Clee SM, Kastelein JJ, Van Dam M, Marcil M, Roomp K, Zwarts KY, et al. Age and residual cholesterol efflux affect HDL cholesterol levels and coronary artery disease in ABCA1 heterozygotes. *J Clin Invest* 2000;106:1263-1270.
- Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A: Genetic variation in ABC transporter A1 contributes to HDL cholesterol in the general population. *J Clin Invest* 2004; 114: 1343-1353.
- Mantaring M, Rhyne J, Ho Hong S, Miller M. Genotypic variation in ATPbinding cassette transporter-1 (ABCA1) as contributors to the high and low high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) phenotype. *Transl Res* 2007; 149: 205-210.
- Singaraja RR, Bocher V, James ER, Clee SM, Zhang LH, Leavitt BR, et al. Human ABCA1 BAC transgenic mice show increased HDL-C and ApoAI dependent efflux stimulated by an internal promoter containing LXREs in intron 1. *J Biol Chem* 2001; 276: 33969-33979.
- Calabresi L, Pisciotta L, Costantin A, Frigerio I, Eberini I, Alessandrini P, et al. The molecular basis of lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency syndromes: a comprehensive study of molecular and biochemical findings in 13 unrelated Italian families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1972-1978.
- Ayyobi AF, McGladdery SH, Chan S, John Mancini GB, Hill JS, Frohlich JJ: Lecithin: cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency and risk of vascular disease: 25 year follow-up. *Atherosclerosis*. 2004; 177:361-366.
- Huesca GC, Carreón TE, Nepomuceno MT, Sánchez SM, Galicia HM, et al. Contribution of cholesteryl ester transfer protein and lecithin: cholesterol acyl transferase to HDL size distribution. *Endocrin Res* 2004; 30: 403-415.
- Kontush A, Chantepie S, Chapman MJ. Small, dense HDL particles exert potent protection of atherogenic LDL against oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1881-1888.

- Nofer JR, Kehrel B, Fobker M, Levkau B, Assmann G, von Eckardstein A. HDL and arteriosclerosis: beyond reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 2002; 161:1-16.
- Pérez MO. Lipoproteínas de alta densidad (HDL), ¿Un objetivo terapéutico en la prevención de la aterosclerosis? *Arch Inst Cardiol Méx* 2004; 74:53-67.
- Yamashita S, Maruyama T, Hirano KI, Sakai N, Nakajima N, Matsuzawa Y: Molecular mechanisms, lipoprotein abnormalities and atherogenicity of hyperalphalipoproteinemia. *Atherosclerosis* 2000; 152: 271-285.
- Honey K. Drug designed to raise HDL levels falls down. *J Clin Invest.* 2007; 117:282.
- Martinez LO, Jacquet S, Esteve JP, Rolland C, Cabezon E, Champagne E, et al. Ectopic beta-chain of ATP synthase is an apolipoprotein A-I receptor in hepatic HDL endocytosis. *Nature.* 2003; 421:75-79.
- Pérez MO, Álvarez SP, Carreón TE, Luc G, Arce FM, De La Peña A, et al. Palmitic acid reduces the fractional catabolic rates of HDL apo A-I in vivo: contribution of the surface negative charge. *Clin Chim Acta* 2007; 378:53-58.
- Carreón TE, Juárez MM, Cardoso SG, Juárez OM, Fievet C, Luc G, et al. Pioglitazone increases the fractional catabolic and production rates of high-density lipoproteins apo AI in the New Zealand White Rabbit. *Atherosclerosis* 2005; 181:233-240.
- Deakin S, Leviev I, Gomaschi M, Calabresi L, Franceschini G, James RW: Enzymatically active paraoxonase-1 is located at the external membrane of producing cells and released by a high affinity, saturable, desorption mechanism. *J Biol Chem* 2002; 277: 4301-4308.
- Pérez MO, Torres TM, Posadas RC, Vidaure GV, Carreón TE, Mendoza PE, et al. Abnormal HDL subclasses distribution in overweight children with insulin-resistance and type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 2007; 376:17-22.

Dislipidemias e inflamación crónica de baja intensidad

Mario Flores, Nayeli Macías y Simón Barquera

En el presente capítulo se revisa brevemente la relación entre inflamación y dislipidemia, enfatizando la función de la respuesta de fase aguda y la inflamación crónica de baja intensidad que ocurre durante la obesidad como promotora de cambios metabólicos.

1. La respuesta de fase aguda (RFA)

La respuesta de fase aguda consiste principalmente en una respuesta fisiológica y bioquímica no específica de los animales endotérmicos a la mayoría de insultos orgánicos como daño tisular, infecciones, inflamación y malignidad. En particular, la síntesis de varias proteínas es regulada hacia la alta, principalmente en los hepatocitos, en respuesta a citocinas originadas en el sitio de la patología.

4

Una de las citocinas más importantes que inducen la síntesis de proteínas hepáticas durante la RFA es la interleucina-1 (IL-1), la cual es producida por los macrófagos, células presentadoras de antígeno y adipocitos. Los monocitos y macrófagos sintetizan activamente IL-1 cuando son estimulados por microorganismos, por el lipopolisacárido bacteriano (LPS), por fagocitosis de partículas inertes y por linfocitos T activados. Otras citocinas que participan activamente y de una manera similar a la de la IL-1 en la promoción de la RFA, son la IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa -TNF- ∞ .

Los efectos metabólicos de la IL-1 y el TNF- ∞ son notables. Ambas son fuertes inhibidores de la lipoproteín-lipasa, por lo cual pueden producir altas concentraciones de VLDL e hipertrigliceridemia. Se ha evidenciado que la acción en el hígado de IL-1 produce dislipidemia con elevación de VLDL y decremento de la HDL característica del síndrome metabólico. Asimismo, estas citocinas ejercen importantes efectos sobre el metabolismo de la glucosa y la energía. Se ha observado experimentalmente que la estimulación con dosis altas de TNF- ∞ conduce a caquexia y se ha argumentado la posibilidad de que niveles más bajos de TNF- ∞ que los usados en estos experimentos puedan producir cambios similares a los observados en el síndrome metabólico tales como hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina y redistribución de la grasa corporal.

2. Inflamación, oxidación de lípidos y aterosclerosis

Actualmente se considera que la aterosclerosis es el resultado de una serie de eventos inflamatorios. Dichos eventos tienen relación con la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) que transportan los ácidos grasos y colesterol desde el hígado a otros tejidos. Es probable que el comienzo de la oxida-

ción de las partículas de LDL sea el resultado de su exposición a las células vasculares. Esto a través del paso de peróxidos hidrogenados provenientes de dichas células a las LDL.

Se han propuesto diferentes mecanismos mediante los cuales la oxidación de las LDL puede provocar aterosclerosis. Las LDL oxidadas pueden dañar las células e inducir la secreción de moléculas de adhesión que promueven la unión de monocitos y linfocitos a las células endoteliales. Esto desencadena una serie de reacciones que promueven que los macrófagos se transformen en monocitos. Los macrófagos estimulan la producción de sustancias que promueven la inflamación como la IL-1 y generan especies reactivas de Oxígeno. Dichas especies reactivas transforman las LDL en moléculas muy oxidadas que son capturadas por los macrófagos para formar las células espumosas. Éstas a su vez generan cambios estructurales que junto con la adhesión de monocitos y macrófagos permiten que la lesión avance hasta formar tejido fibroso.

La inflamación crónica junto con reacciones del sistema inmune, son indispensables para que se dañe el endotelio. La aterosclerosis se puede definir como un proceso lesión-curación y de inflamación, dado que tanto los linfocitos T como los monocitos son elementos indispensables en todas las etapas de la aterosclerosis. Este proceso es mediado por el sistema de receptores CD40-CD40, que constituye un sistema de comunicación esencial para el sistema inmune. La CD40 es una proteína de membrana responsable de la activación de los linfocitos; activa la regulación de la IL-4, IFN- γ , IL-6, IL-1 e IL-8 entre otras. Estas interleucinas se conocen por su efecto promotor sobre la inflamación. Se ha demostrado en estudios de limitación de las funciones del sistema CD40-CD40, el retardo de la formación de placas aterogénicas. Es decir que los procesos inflamatorios crónicos desempeñan un papel importante en la aterosclerosis.

4

Cuando las LDL oxidadas se encuentran atrapadas en el espacio endotelial se origina un proceso inflamatorio que tiende a amplificarse. Son la acumulación de lípidos en la lesión y factores hemodinámicos los que inducen la inflamación. Además las LDL oxidadas modifican la expresión génica de las células de la pared vascular que inician y mantienen la respuesta inflamatoria que promueve la aterosclerosis. Por lo tanto la modificación de receptores celulares es también una de las principales vías mediante las que se favorece la aterosclerosis. Además de estos mecanismos existen otros en los que se involucran cambios en el crecimiento de las células vasculares, su diferenciación e inclusive su muerte en la aterogénesis.

Además de los factores mencionados, existe una lista considerable de marcadores bioquímicos que se asocian con la inflamación. Tal es el caso de algunas interleucinas que favorecen la resistencia a la insulina, como la IL-6. Esta última se produce en numerosos tejidos como el adiposo y se ha considerado como una molécula que promueve la aterosclerosis debido a su capacidad para promover la resistencia a la insulina y la hipertensión.

Tanto la inflamación como la infección, promueven la liberación de proteínas de la fase aguda. Una de las consecuencias importantes de la liberación de dichas proteínas es el aumento de la concentración sérica de triglicéridos y la disminución de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL). También pueden presentarse cambios en el colesterol total (CT) y en las lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Esto se debe a que las citocinas median el transporte de estas lipoproteínas y lípidos a los sitios de daño para su reparación, se liberan lípidos a las células inmunes necesarias para la defensa del hospedero, además de la unión de polisacáridos de microorganismos y virus a las lipoproteínas, así como la inducción de la lisis de algunos parásitos.

Aunque las funciones que se mencionaron en el párrafo anterior son de gran importancia en la defensa contra infecciones, la hiperlipidemia que se genera y la concentración de estas moléculas en los macrófagos promueve la formación de células espumosas en el endotelio promoviendo lesiones en las arterias que pueden evolucionar hasta convertirse en placas ateroscleróticas.

3. Cambios en los lípidos circulantes durante la RFA

Durante la RFA, ocurren cambios notables en los lípidos circulantes, los cuales son mediados por citocinas. Estos cambios tienen como finalidad, entre otras, la redistribución de nutrientes a células participantes en la defensa del huésped, facilitar la reparación de membranas celulares –ricas en colesterol– dañadas durante el proceso agudo, promover la destrucción de parásitos y neutralizar sustancias tóxicas bacterianas, como el LPS.

Se ha observado una disminución de la actividad de la lipasa hepática (LH) en humanos durante la RFA. La LH es una enzima producida por el hígado que tiene una función primordial en el metabolismo lipídico. La LH promueve la remoción de los triglicéridos (TG) de las VLDL y de los quilomicrones, facilitando la captura de dichas partículas de la circulación. También participa en la conversión de VLDL a LDL e hidroliza los TG del HDL. Todo lo anterior facilita la remoción del colesterol de las células y el transporte inverso del colesterol.

4

HDL

Se ha observado una correlación inversa entre las concentraciones séricas de cHDL y parámetros inflamatorios, particularmente con los receptores solubles de IL-6 y TNF- ∞ , tanto en sujetos humanos aparentemente sanos como en pacientes con enfermedad coronaria.

Algunas citocinas pro-inflamatorias sintetizadas durante la RFA, lo mismo que el LPS, inhiben el eflujo de colesterol de las células -transporte inverso del colesterol-, inhibiendo la expresión del gen ABCA1 y promoviendo la concentración intracelular de colesterol. El ABCA1 -de *ATP binding cassette A1*, por sus siglas en Inglés- es un transportador de colesterol perteneciente a la superfamilia de transportadores ABC. La activación del ABCA1 parece ser el primer paso en el transporte inverso del colesterol y por lo tanto se considera fundamental en el control de los niveles plasmáticos de HDL.

Triglicéridos

En humanos, se ha observado una correlación positiva entre diferentes parámetros inflamatorios, como la proteína C-reactiva -CRP-, citocinas proinflamatorias como la IL-6 y el TNF- ∞ y la concentración de triglicéridos circulantes.

El aumento en los TG circulantes durante la inflamación se debe tanto a un aumento en la re-esterificación de ácidos grasos plasmáticos que llegan al hígado producto de una lipólisis aumentada, como a un aumento en la síntesis de ácidos grasos por el hígado mismo. Se ha demostrado experimentalmente que la infusión de LPS y de las citocinas pro-inflamatorias TNF- ∞ , IL-1 e IL-6 entre otras, produce un

aumento en los TG plasmáticos al estimular la síntesis de TG por las células hepáticas. Asimismo, dichas citocinas inducen una disminución en la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL), lo cual puede contribuir a la elevación de los TG durante la inflamación crónica.

LDL

Las citocinas pro-inflamatorias y el LPS se asocian con una disminución en el colesterol total y el colesterol LDL en humanos. En células hepáticas humanas, la administración de TNF- α e IL-6 disminuye la secreción de apoB, mientras que la IL-1 inhibe la síntesis de colesterol.

Se han observado cambios en el tamaño y susceptibilidad a la oxidación de las partículas de cLDL durante la inflamación. En humanos, los niveles de TNF- α tienen una correlación negativa con el tamaño de las partículas LDL. Las partículas de LDL pequeñas y densas tienen una mayor aterogenicidad, debido a que son más susceptibles a la oxidación, tienen una mayor habilidad para cruzar la íntima media y son captadas más fácilmente por las células espumosas.

Lipoproteína(a)

Existe una asociación positiva entre la inflamación, la RFA y las concentraciones de lipoproteína(a) -Lp(a)- y se ha sugerido que ello puede ser parte de un mecanismo reparador a nivel vascular. Experimentalmente, la administración de IL-6 induce la síntesis de mRNA de la apo(a), lo cual conduce a la acumulación de partículas de Lp(a) en células hepáticas cultivadas.

4

4. Obesidad, inflamación crónica de baja intensidad y dislipidemia

El tejido adiposo, largamente considerado como poco más que un lugar para el almacenamiento de grasa, ha sido reconocido recientemente como un activo participante en la homeostasis de energía y de otras funciones fisiológicas. Se ha acuñado el término “adipocitocinas” para referirse a los factores biológicamente activos derivados del tejido adiposo que modulan funciones fisiológicas en otras partes del cuerpo. Entre ellos se cuentan, principalmente, la leptina, la IL-1, la IL-6, el TNF- α y la adiponectina.

Se ha demostrado la expresión constitutiva de IL-6 y TNF- ∞ por los adipocitos, así como su correlación con la masa grasa total. Asimismo, la leptina -sintetizada principalmente por los adipocitos y producto del gen *ob* involucrado en la regulación del peso corporal- se encuentra aumentada en la mayoría de individuos obesos, posiblemente debido a insensibilidad o “resistencia” a la leptina endógena. Los niveles plasmáticos de leptina se correlacionan con el contenido de grasa en humanos y disminuyen con la pérdida de peso, tanto en sujetos obesos como de peso normal. Se ha demostrado que la leptina promueve la respuesta inmune Th1 y contra-regula la respuesta Th2, estimulando la proliferación de linfocitos T pre-inmunes, aumentando la producción de IFN- γ y TNF- ∞ y reduciendo la secreción de IL-4. La leptina y su receptor están estructural y funcionalmente relacionados con la IL-6, y al igual que ésta citocina, ejerce sus efectos por medio de los eventos de transducción de señal. Recientemente se demostró en experimentos en humanos y en primates que el lipopolisacárido (LPS) -un componente importante de las paredes bacterianas-, estimula la producción de leptina. Estos hallazgos indican que la leptina es un vínculo entre los mecanismos de defensa del huésped ante la infección y la regulación del metabolismo de energía.

Tanto en adultos como en niños, estudios epidemiológicos han demostrado una actividad inflamatoria de baja intensidad, evidenciada como una elevación de la CRP y citocinas pro-inflamatorias, asociada a obesidad. Este incremento en la CRP sigue un patrón creciente conforme aumenta el índice de masa corporal (IMC). Lo anterior guarda relación con el hecho de que el $\text{TNF-}\infty$ –una de las principales adipocitocinas– promueve la producción de IL-6, el cual es uno de los principales mediadores y reguladores de la síntesis hepática de proteínas pro-inflamatorias de fase aguda. De este modo, la CRP estaría reflejando la actividad de citocinas pro-inflamatorias como $\text{TNF-}\infty$ e IL-6. A su vez, los niveles plasmáticos de $\text{TNF-}\infty$ se correlacionan positivamente con el porcentaje de grasa corporal y el IMC. Es de notar que, debido a sus efectos metabólicos, se ha involucrado al $\text{TNF-}\infty$ en la patogénesis de la resistencia a la insulina asociada a obesidad.

Contrariamente a la leptina, la adiponectina –otra citocina abundante en el tejido adiposo– parece poseer propiedades anti-inflamatorias y se relaciona de manera inversa con la cantidad de masa grasa y positivamente con la reducción de peso en personas obesas. Se ha demostrado que la adiponectina reduce la adhesión inducida por $\text{TNF-}\infty$ de monocitos a células aórticas endoteliales en cultivo, así como la capacidad fagocítica en macrófagos. Los niveles plasmáticos de adiponectina son menores en hombres que en mujeres, en personas obesas, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en pacientes con enfermedad coronaria. Asimismo, es posible que, debido a su interferencia con la producción y señalización del $\text{TNF-}\infty$, la adiponectina promoviera la sensibilidad a la insulina. Estas observaciones sugieren que la adiponectina pudiera tener un papel protector contra la aterosclerosis y el síndrome metabólico.

Finalmente, las evidencias indican que es muy posible que algunas de estas adipocitocinas sean importantes mediadores biológicos del efecto sistémico de la obesidad sobre la salud,

4

actuando como moduladores de la respuesta inmune y activando procesos inflamatorios en diversas partes del organismo, aparte de promover las alteraciones características del síndrome metabólico tales como la dislipidemia y la resistencia a la insulina.

Conclusión

En conclusión, las citocinas pro-inflamatorias producidas por el tejido adiposo a consecuencia de la obesidad inducen un estado inflamatorio crónico de baja intensidad, con alteraciones metabólicas similares a las que ocurren durante la RFA. Sin embargo, si bien los cambios metabólicos desencadenados durante la RFA tienen como objeto facilitar la reparación tisular, cuando dichos cambios se mantienen durante un tiempo prolongado, ya sea por estímulos repetidos o por un proceso inflamatorio sostenido de baja intensidad, se tornan dañinos para el organismo, pudiendo favorecer el desarrollo de aterosclerosis, la resistencia a la insulina y por lo tanto la morbilidad y la mortalidad cardiovascular.

Lecturas recomendadas

- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
- Phipps RP. Atherosclerosis: The emerging role of inflammation and the CD40-Cd40 ligand system. *PNAS* 2000; 97(13): 6930-32.
- Flores AM, Peralta-Zaragoza O, Barquera-Cervera S. El paradigma inmune Th1-Th2: un vínculo entre obesidad, aterosclerosis y diabetes mellitus. *Clin Invest Arterioscl* 2005;17(5):232-248.
- Fernández RJ, Vayreda M, Richard C, Gutiérrez C, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Circulating Interleukin 6 levels, blood pressure and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1154-59.
- Esteve E, Ricart W, Fernández RJ. Dyslipemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism. *Clinical Nutrition* 2005; 24: 16-31.



segunda parte

evaluación



Diagnóstico de las dislipidemias

5

Campos-Nonato I, Aguilar Salinas C, Barquera S

Las dislipidemias son un factor causal de las enfermedades cardiovasculares cuya importancia ha sido demostrada en diversos grupos étnicos. Las dislipidemias son enfermedades asintomáticas, detectadas por concentraciones sanguíneas anormales de colesterol total, triglicéridos y/o colesterol HDL. En México, estas enfermedades son unas de las más prevalentes en los adultos, y menos de la mitad de ellos saben que la padecen.

Las dislipidemias pueden ser causadas por defectos genéticos (Tabla 1 de dislipidemias primarias), o ser consecuencia de patologías o de factores ambientales (Tabla 2 de dislipidemias secundarias). En muchas ocasiones, los defectos genéticos requieren de la presencia de factores secundarios para expresarse clínicamente.

La detección de una dislipidemia de origen genético implica la necesidad de efectuar una pesquisa de trastorno

lipídico en otros miembros de la familia. Por otra parte, las dislipidemias secundarias o adquiridas obedecen a influencias dependientes de uno o varios de los siguientes factores que han sido agrupados con fines nomotécnicos, en inglés, como las cuatro D:

Alimentación (Diet), Drogas (Drugs), Trastornos metabólicos (Disorders of metabolism) y Enfermedades (Diseases).

En una manera más amplia se ubican los factores causantes de las dislipidemias:

1. **Defectos genéticos:** Las principales dislipidemias de causa genética son la hipercolesterolemia familiar, la dislipidemia familiar combinada, la hipercolesterolemia poligénica, la disbetalipoproteinemia, las hipertrigliceridemias familiares y el déficit de HDL. Su prevalencia a nivel poblacional es de alrededor del 4 %, e incrementa a 30-40% en población portadora de cardiopatía coronaria.
2. **Patologías causantes de dislipidemias:** Las principales son la obesidad, la diabetes mellitus, el hipotiroidismo, la colestasia, la insuficiencia renal y el síndrome nefrótico.
3. **Factores ambientales:** Los principales son cambios cualitativos y cuantitativos de la dieta así como algunas drogas.

Diagnóstico clínico

Se basa en los niveles séricos de las lipoproteínas y de sus lípidos, y/o de la presencia de depósitos de ellos en la piel y tendones. La determinación cuantitativa de las lipoproteínas

Tabla 1

Dislipidemias primarias

Dislipidemia	Dislipidemia	Aspectos clínicos
Hipercolesterolemia familiar (HF)	Hipercolesterolemia familiar (HF)	Pronóstico pobre: requiere detección precoz y tratamiento agresivo
Defecto familiar apo B-100	Defecto familiar apo B-100	Pronóstico variable; puede requerir tratamiento agresivo
Hiperlipoproteinemia familiar Lp (a)	Hiperlipoproteinemia familiar Lp (a)	Potencial aterotrombogénico alto si Lp (a) de 40 mg/dl o más y si LDL/HDL alto (>3.5)
Hipertrigliceridemia familiar (HTGF)	Hipertrigliceridemia familiar (HTGF)	Evaluar historia familiar y manifestaciones de EC
Hiperlipidemia familiar combinada (HFC)	Hiperlipidemia familiar combinada (HFC)	LDL y TG altos y HDL bajo; es la combinación más dañina; pero si con obesidad e insulinorresistencia.
Dislipidemia tipo III	Dislipidemia tipo III	Muy aterogénica; debido en la mayoría de los casos a la presencia homocigota de la apo E2
Síndromes familiares de déficit de HDL	Síndromes familiares de déficit de HDL	Mutaciones de diversos genes: AI, Grupo AI-CII-AIV y LCAT

HF: Hipercolesterolemia familiar

Hist. Fam.: Historia familiar

EC: Enfermedad coronaria

HTGF: Hipertrigliceridemia familiar

HFC: Hiperlipidemia familiar combinada

LCAT: Lecitina colesteryl acyl-transferasa

Tabla 2
Dislipidemias secundarias

Causa secundaria	Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia		
		Leve/moderada	Severa	c-HDL bajo
Alimentación	Hipercalórica, grasa saturada, anorexia	Aumento de peso, alcohol	Alcohol, grasa + defecto genético	Baja en grasa
Drogas	Diuréticos, ciclosporina, corticoides	Acido retinoico, corticoides, estrógenos, beta-bloqueadores	Corticoides, estrógenos + defecto genético	Esteroides, anabólicos, progestinas, beta bloqueadores, tabaco
Desorden metabólico	Hipotiroidismo, DM, gestación	Obesidad, tolerancia disminuida glucosa DM tipo 2	DM, hipotiroidismo + defecto genético	Obesidad TDG, DM tipo 2
Enfermedades	Síndrome. nefrótico, colestasis	IRC/diálisis síndrome. nefrótico	Lupus sistémico eritematoso, linfoma (raro)	IRC/ diálisis

es compleja, de tal manera que el diagnóstico se hace con la evaluación de sus lípidos componentes y eventualmente con la identificación semicuantitativa de las lipoproteínas por análisis electroforético.

II. Criterios para la selección de los individuos en que se debe buscar la existencia de una dislipidemia

Las recomendaciones para realizar el escrutinio de posibles casos afectados varían considerablemente. Las recomendaciones más conservadoras son las del American College of Physicians

publicadas en 1996 en las cuales se limita a la medición de sujetos con cardiopatía isquémica o cualquier otra afección vascular relacionada con la aterosclerosis (enfermedad vascular cerebral o periférica). La medición del colesterol-HDL se consideró necesaria en estos casos; en el resto de los individuos se consideró opcional. En contraste, la tercera versión del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP-ATPIII), publicado en 2001, recomendó la medición de un perfil de lípidos (colesterol, triglicéridos y colesterol HDL) al menos cada 5 años en adultos de 20 años o mayores.

Las evaluaciones deben ser más frecuentes en sujetos con múltiples factores de riesgo o casos con niveles limítrofes altos de colesterol (en quienes el promedio de varias mediciones servirá para decidir el tratamiento). La periodicidad de las mediciones se basó en que las concentraciones de colesterol aumentan con la edad y el peso propio del envejecimiento.

La prevención de la cardiopatía isquémica es una meta prioritaria en nuestro país ya que es una de las principales causas de muerte. Por ello, se recomienda que la concentración de colesterol, triglicéridos y colesterol HDL sea medida en todo adulto. Estas mediciones deben formar parte de cualquier chequeo médico. De ser los valores normales, la medición debe ser repetida cada 5 años. En instituciones con recursos limitados, el escrutinio debe limitarse a individuos con cardiopatía isquémica o cualquier enfermedad cardiovascular relacionada a la aterosclerosis, hipertensión arterial, diabetes, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica o hiperlipidemia, o casos en que se detecten xantomas, albuminuria, intolerancia a la glucosa u obesidad central, o al detectar el factor de RCG (Riesgo Cardiovascular Global).

5

El **Riesgo Cardiovascular Global (RCG)** se determina considerando en el individuo, los siguientes factores:

1. Hombre > 45 años
2. Mujer > 55 años
3. Hipertensión arterial
4. Tabaquismo
5. Diabetes Mellitus
6. Colesterol de HDL < 35 mg/dl
7. Antecedentes familiares de patología vascular en personas jóvenes

Un cHDL se considera como protector y resta 1 factor de riesgo.

Con estos elementos se pueden clasificar a los individuos con RCG:

Bajo= con menos de 2 factores

Alto= con 2 o más factores

Máximo= con manifestaciones clínicas de patología aterosclerótica. Los diabéticos también tienen riesgo máximo

La clasificación de Riesgo Cardiovascular Global condiciona el nivel de anormalidad de los lípidos plasmáticos.

8. *Electroforesis de Lipoproteínas:* Método semicuantitativo que permite identificar la distribución porcentual de las distintas fracciones lipoproteicas e identificar la aparición de quilomicrones, de remanentes de quilomicrones y de IDL. Se utiliza solo cuando se sospecha la existencia de una dislipidemia tipo III. En el individuo sano, se identifican 3 bandas: betalipoproteínas (LDL), prebetalipoproteínas (VLDL) y las alfalipoproteínas (HDL). El predominio porcentual de una de ellas, puede identificar el defecto metabólico. La aparición

de una banda en el punto de aplicación corresponde a la presencia de quilomicrones, lo que es patológico en condiciones de ayuno. La aparición de una banda ancha que abarca beta y prebeta es sugerente de un acúmulo anormal de IDL y/o de remanentes de quilomicrones.

9. *Ultracentrifugación:* En la práctica sólo se utiliza para investigación. Permite separar las distintas fracciones lipoproteicas y cuantificar sus componentes y también identificar las elevaciones anormales de algunas lipoproteínas (IDL y/o remanentes de quilomicrones).

Detección de dislipidemias en niños

En niños, la situación es menos clara. El consenso de la Academia Americana de Pediatría de 1998 sugiere que el colesterol debe ser medido en hijos de sujetos con cardiopatía isquémica prematura o si existe una hiperlipidemia en su familia (colesterol mayor de 240 mg/dL). Se considera opcional la evaluación de adolescentes obesos o que fuman o con una dieta rica en grasa. Se recomienda en este documento que el perfil de lípidos debe ser medido antes de la pubertad sólo en presencia de diabetes u otra causa de dislipidemia secundaria, xantomas, pancreatitis, retraso mental o la existencia de una hiperlipidemia primaria o cardiopatía isquémica en la familia. En niños se considera aceptable un colesterol menor de 170 mg/dL, limítrofe entre 170 y 199 y alto por arriba de 200 mg/dL. Los valores correspondientes para el colesterol LDL son 110, 110-129 y 130.

III. Metodología para la medición de los lípidos sanguíneos

Se considera recomendable que todo sujeto adulto conozca su concentración de colesterol total, triglicéridos y colesterol-HDL medidos en una muestra tomada después de un ayuno de

9 a 12 horas. De acuerdo al NCEP, la medición de colesterol y colesterol HDL puede ser suficiente en sujetos con bajo riesgo cardiovascular. El colesterol y el colesterol HDL pueden ser medidos en cualquier momento del día; la concentración del colesterol total y el colesterol-DL (no así la de sus fracciones) no se modifican significativamente después de los alimentos. La medición no debe ser practicada en personas que en las últimas seis semanas hubiesen sufrido un evento de estrés físico. En caso de practicarlos, los niveles encontrados serán menores a las concentraciones que habitualmente tiene la persona.

En los pacientes que han sufrido un infarto del miocardio, la medición puede ser practicada en las primeras veinticuatro horas de evolución. En caso de encontrarse niveles anormalmente altos en una muestra tomada en los siguientes días, seguramente, la concentración habitual será aún mayor, justificando el inicio del tratamiento sin la necesidad de esperar seis semanas para tomar una muestra realmente representativa. No se recomienda la medición durante el embarazo; ésta es justificable sólo en mujeres con hipertrigliceridemia detectada antes del embarazo (en especial si es de causa primaria o ha tenido episodios agudos de pancreatitis).

IV. El colesterol (total y sus fracciones) y los triglicéridos como factores de riesgo: las razones para medirlos y su clasificación.

A continuación se describen los límites de “normalidad” de cada parámetro y la razón para escogerlo:

a. Colesterol HDL: La relación entre mortalidad cardiovascular y el colesterol HDL es una línea continua, sin un punto de inflexión. Por ello, cualquier criterio diagnóstico que se escoja será arbitrario. En el ATP-III niveles por debajo de 40

fueron considerados como anormales. El consenso decidió utilizar el mismo criterio para hombres y mujeres, pese a que las mujeres tienen concentraciones promedio más altas. Esta decisión busca evitar que mujeres con un riesgo cardiovascular bajo califiquen para recibir tratamiento hipolipemiante. Este abordaje contrasta con la estrategia del Consenso Europeo del 2003 en que se usan puntos de corte distintos para hombres y mujeres (40 y 46 mg/dL respectivamente).

El porcentaje de casos afectados aumenta significativamente al aplicar este criterio en estudios mexicanos representativos de la población. El 48.4% de los adultos entre 20 y 69 años que viven en zonas urbanas tienen un colesterol HDL < 35 mg/dL. Al aplicar el criterio de 40 mg/dL aumenta el porcentaje a 60%. El alto porcentaje de la población considerado como afectado por el nuevo criterio y la pobre sustentación del cambio obliga a meditar sobre su aplicabilidad en nuestra población. Es necesario conocer el riesgo absoluto al que se asocian las distintas concentraciones de colesterol HDL. Sin esta información es arbitrario cualquier criterio que se proponga.

Niveles altos de colesterol HDL (>60 mg/dl) se consideran como un factor protector. Esta aseveración debe analizarse con juicio clínico ya que se han descrito familias con niveles altos de colesterol HDL y complicaciones vasculares en un alto porcentaje de sus miembros.

b. Triglicéridos: El ATP-III identificó a los triglicéridos como un factor de riesgo independiente. Las evidencias para seleccionar el nuevo punto de corte (>150 mg/dl) son:

- La prevalencia del patrón B (causado por el acúmulo de subclases pequeñas y densas) de las lipoproteínas de baja densidad, anormalidad reconocida como un factor de riesgo cardiovascular, aumenta exponencialmente por

5

arriba de este punto de corte. Dislipidemias aterogénicas como la hiperlipidemia familiar combinada o la asociada al síndrome metabólico se asocian a valores entre 150 y 200 mg/dL.

- La prevalencia de hipoalfalipoproteinemia aumenta exponencialmente por arriba de este punto de corte (Estudio de Quebec).

El ATP-III identificó categorías entre las cifras anormales de triglicéridos: limítrofes (150-199 mg/dL), altos (200-499 mg/dL) y muy altos (> 500 mg/dL). Los casos con niveles muy altos generalmente tienen una hiperlipidemia primaria y tienen como complicación potencial el sufrir una pancreatitis.

c. Colesterol total y colesterol LDL: El colesterol total se considera deseable si es < 200 mg/dL, limítrofe si es de 200-239 y alto si es > 240 mg/dL. Estos puntos de corte fueron seleccionados de estudios epidemiológicos en que se observó que la relación entre el colesterol y la mortalidad cardiovascular es logarítmica con dos puntos de inflexión (200 y 240 mg/dL). El riesgo aumenta por arriba de 200 mg/dL y rebasa un riesgo relativo de 2 cuando supera los 240 mg/dL.

El colesterol LDL se calcula con la fórmula de Friedewald:

$$\text{Colesterol-LDL} = \text{Colesterol total} - (\text{Colesterol HDL} + (\text{Triglicéridos}/5))$$

Los valores incluidos en la fórmula deben ser producto de una muestra de ayuno. De acuerdo al ATP-III, se considera como óptimo si es < 100 mg/dL, cercano al óptimo si se encuentra entre 100 y 129 mg/dL, limítrofe entre 130 y 159 mg/dL, alto entre 160 y 189 mg/dL y muy alto si es mayor de 190 mg/dL.

d. Colesterol no-HDL: La estimación del colesterol LDL tiene serias limitaciones para su uso en poblaciones con una prevalencia alta de hipertrigliceridemia. La fórmula de Friedewald estima el colesterol LDL por sustracción; es decir, elimina del colesterol total la concentración de colesterol transportado en otras partículas distintas a las LDL. La división (triglicéridos/5) pretende estimar la cantidad de colesterol transportado en las VLDL. Este concepto es cierto en individuos normales. La precisión de la fórmula es casi perfecta si los triglicéridos son menores de 200 mg/dL. A mayor concentración de triglicéridos, mayor será la cantidad de remanentes acumulada; estas lipoproteínas tienen mayor cantidad de colesterol por partícula que las VLDL. En consecuencia será menor el porcentaje de muestras con un error menor del 10%. Cuando la cifra es mayor de 400 mg/dL, la mayoría de las muestras tienen un error mayor del 10%, por lo que no debe ser utilizada la fórmula para estos casos. El porcentaje de error también es significativo en casos con diabetes con cifras de triglicéridos entre 200 y 400 mg/dL. Por ello, existe una tendencia creciente a emplear otro parámetro que no tenga las limitaciones del colesterol-LDL. El colesterol no-HDL es una respuesta parcial al problema. Se calcula fácilmente:

Colesterol no-HDL: Colesterol total -Colesterol-HDL

Este parámetro asume que todo el colesterol que no es transportado en las HDL es potencialmente aterogénico, lo cual es cierto en la mayoría de los casos. Excepciones a lo anterior son los individuos con acumulación de quilomicrones en el plasma manifestado por un valor de triglicéridos >1,000 mg/dL.

Se clasifica en las mismas categorías a las descritas para el colesterol LDL agregando 30 g/dL a cada punto de corte. Este valor se seleccionó porque es la cantidad normal de colesterol

transportado en las VLDL. Estudios recientes demuestran que el colesterol no-HDL es un mejor predictor de eventos vasculares que el colesterol-LDL en poblaciones formadas por sujetos con diabetes, enfermedad cardiovascular o con hipertrigliceridemia. Su poder es similar al del colesterol LDL en sujetos sin hipertrigliceridemia. Sin embargo, su valor predictivo es menor que el de la apoproteína B.

V. Evaluación de un paciente con dislipidemia

Durante muchos años, el estudio del paciente dislipidémico terminaba con la detección. Cada tipo de dislipidemia es un síndrome causado por una variedad de etiologías que se asocian a distintos riesgos cardiovasculares. El riesgo cardiovascular asociado a una hipercolesterolemia por dieta es significativamente menor al causado por una hipercolesterolemia debida a una hipercolesterolemia familiar o una hiperlipidemia familiar combinada.

El fin último del tratamiento hipolipemiante es prevenir un evento cardiovascular, este objetivo lo comparte con el tratamiento de otras patologías como la hipertensión. Por ello, la integración en un consenso de todas las estrategias que permitan reducir la mortalidad cardiovascular es deseable.

a. Evaluación inicial de un paciente con dislipidemia:

La evaluación debe incluir:

1. Historia clínica completa:

En ella se debe hacer una búsqueda intencionada de:

- Enfermedades cardiovasculares asociadas a la aterosclerosis
- Historia familiar de muertes cardiovasculares prema-

turas, pancreatitis, hipertensión arterial, diabetes, obesidad o dislipidemias. Consumo de medicamentos capaces de alterar el perfil de lípidos.

- Consumo de medicamentos capaces de alterar el perfil de lípidos.
- Tabaquismo
- Alcoholismo
- Causas secundarias de dislipidemias (hipotiroidismo, síndrome nefrótico, colestasis, insuficiencia renal, hiperglucemia)
- Evaluación de la dieta y de la actividad física: Existen diversos cuestionarios que permiten tener una estimación del contenido de calorías, azúcares simples, grasas saturadas y colesterol de la dieta. Algunos de ellos han sido validados en México. La estimación de los contenidos de la dieta es inexacta con el empleo de estos métodos, sin embargo, la información que proporciona es suficiente para identificar el consumo excesivo de alguno de los nutrimentos.

En la exploración física se debe buscar intencionadamente la presencia de:

Xantomas: Existen tres variedades de xantomas que sugieren el tipo de dislipidemia existente. Los xantomas tendinosos son protuberancias localizadas frecuentemente en el tendón de Aquiles o en el de los extensores de las manos. Su presencia establece el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar. Su aparición es dependiente de la edad, por lo que en sujetos jóvenes heterocigotos pueden no encontrarse. El primer sitio donde son detectables es el tendón de Aquiles. Frecuentemente se facilita su identificación con la flexión del pie y una palpación cuidadosa. La flexión de los dedos facilita la identificación de los xantomas de los tendones extensores de

las manos. Xantomas similares se presentan en la sitosterolemia (distinguible por la ausencia de hipercolesterolemia) o en la xantomatosis cerebrotendinosa.

Los xantomas eruptivos son pápulas pequeñas, de borde eritematoso con centro blanquecino, frecuentemente confluentes que se presentan en los sitios de presión. Su presencia hace diagnóstico de concentraciones de triglicéridos por arriba de 1,000 mg/dL.

Los xantomas tuberosos son nódulos que aparecen en los codos y rodillas. Son de forma irregular, poco móviles, sin embargo, no se encuentran fijos a estructuras profundas. Su presencia sugiere el diagnóstico de disbetalipoproteinemia o de hipercolesterolemia familiar. En raras ocasiones se pueden observar depósitos lipídicos de color amarillento en los pliegues de las manos. A esta alteración se conoce como *Xanthomata striata palmaris* y se observa en pacientes con disbetalipoproteinemia o colestasis.

2. **Soplos carotídeos**
3. **Disminución en la intensidad de los pulsos poplíteos, pedios y tibiales posteriores.**
4. **Anormalidades en el examen de fondo de ojo.**
5. **Distribución centrípeta de la grasa corporal.**
6. **Hipertensión Arterial.**
7. **Índice de masa corporal (Peso/(talla)²):** Se considera como óptimo entre 20 y 25 kg/m². Sobrepeso es definido como valores entre 25 y 29.9 kg/m². Obesidad se define por valores iguales o mayores de 30 kg/m².
8. **Estudio de la familia:** Su realización es especialmente útil cuando se sospechan hiperlipidemias primarias. De hecho, para realizar el diagnóstico de una de las hiperlipidemias primarias más frecuentes (la hiperlipidemia familiar combinada) se requiere el estudio de la familia.

Los estudios de la familia además permiten detectar nuevos casos afectados y facilitan la participación de sus miembros en el tratamiento. Al estudiar una familia se debe registrar, en cada persona, los siguientes datos: edad, presencia de complicaciones vasculares, presencia de otros factores de riesgo (ej. diabetes o hipertensión arterial), edad de presentación de la afección vascular y los lípidos séricos. De los miembros de la familia fallecidos es conveniente recabar la edad de fallecimiento, su causa y las enfermedades que tenían.

- 9. Exámenes de laboratorio:** Se requieren de pocos estudios auxiliares para descartar la mayoría de las dislipidemias secundarias. Se recomienda la realización de una química sanguínea, fosfatasa alcalina, examen general de orina y TSH. La medición de otros factores de riesgo emergentes es motivo de controversia. Éstos incluyen la lipoproteína (A), la concentración de colesterol en remanentes, la distribución de las subclases de LDL (medido por resonancia magnética nuclear), el fibrinógeno y la proteína C reactiva de alta sensibilidad. Varias de ellas son costosas y requieren de mayor estandarización. Además, la información que aportan es difícil de traducir en acciones preventivas. Una posible indicación para su medición es la presencia de un evento cardiovascular en un sujeto sin factores de riesgo identificables. El ATP-III (al igual que este documento) no recomienda la medición rutinaria de ninguna de estas pruebas. Tampoco considera útil la detección de aterosclerosis subclínica mediante la medición del grosor de la capa íntima y media de la carótida, por prueba de esfuerzo o por tomografía helicoidal).

El consenso europeo de 1994 propone clasificar a los pacientes en 3 categorías:

1. **Hipercolesterolemia:** colesterol total > 200 mg/dL y triglicéridos < 200 mg/dL. Los clasifica a su vez en leve (200-250 mg/dL), moderada (250-300 mg/dL) y severa (> 300 mg/dL).
2. **Hiperlipidemia mixta:** colesterol total > 200 mg/dL y triglicéridos > 200 mg/dL.
3. **Hipertrigliceridemia:** triglicéridos > 200 mg/dL más colesterol total < 200 mg/dL.

Esta clasificación es útil para hacer el diagnóstico diferencial de las dislipidemias. Por ello, el abordaje diagnóstico de los casos individuales lo describiremos con base en ella, con pequeñas modificaciones para adoptar los valores normales. Una forma sencilla de identificar los diferentes tipos de dislipidemias se muestra en la Tabla 1.

VI. Diagnóstico diferencial de una hipercolesterolemia

En esta categoría se agrupan los sujetos con colesterol total mayor de 200 mg/dL y triglicéridos menores de 150 mg/dL. El paso inicial es conocer si es causada por el acúmulo de las lipoproteínas de alta o baja densidad. En caso de tener un colesterol-HDL mayor de 60 mg/dL, las lipoproteínas responsables de la hipercolesterolemia son las de alta densidad. Algunas causas frecuentes de colesterol-HDL elevado son el empleo de estrógenos, la realización regular de ejercicio aeróbico en atletas, daño renal incipiente (en niños) y el consumo regular de cantidades pequeñas de alcohol en sujetos delgados sanos. Otras causas raras son anomalías en la región reguladora del gen de la

apoproteína AI. Si la concentración del colesterol LDL es mayor a 130 mg/dL, la hipercolesterolemia es debida a acúmulo de las lipoproteínas de baja densidad, las cuales son las lipoproteínas más aterogénicas (Figura 1). Las causas primarias de hipercolesterolemia se describen someramente a continuación.

- a. **Hipercolesterolemia Familiar.** Tiene una prevalencia de 1 al 2 por mil en la población general y se asocia a un alto riesgo de cardiopatía coronaria. Es causada por un defecto en la captación y o internalización de las LDL a nivel celular. Existen antecedentes de cardiopatía coronaria precoz y dislipidemia familiar y por su carácter autosómico dominante el caso índice siempre tendrá un padre afectado, que presentará una hipercolesterolemia aislada al igual que los hermanos e hijos comprometidos. Con frecuencia se observan depósitos tisulares, arco corneal, xantomas tendinosos y tuberosos. La forma homocigota se presenta en 1 en un millón y se expresa desde la infancia. Se caracteriza por ausencia de receptores a LDL, niveles de colesterol total, Col-LDL extremadamente altos (> 600 mg/dl), arco corneal, xantomas tendinosos, estenosis aórtica y cardiopatía coronaria en la segunda década de la vida. La forma heterocigota es la más común, aproximadamente 50% de los familiares del primer grado la padecen. Se identifica por niveles de colesterol total mayores de 350 mg/dl y por la presencia de arco corneal y xantomas tendinosos y se asocia fatalmente a enfermedad coronaria que aparece entre la tercera y cuarta década de la vida.
- b. **Hipercolesterolemia poligénica:** En esta alteración, las elevaciones del colesterol LDL son modestas (menos de 190 mg/dL) y no tienen xantomas. El defecto genético causal se desconoce. El diagnóstico se establece cuando el sujeto y otros familiares de primer grado tienen

colesterol-LDL por debajo de 190 mg/dL en ausencia de xantomas. Este tipo de anormalidad también se asocia a cardiopatía isquémica.

- c. Hiperlipidemia Familiar Combinada:** Se asocia a un alto riesgo de cardiopatía coronaria. Se asocia a un incremento de la síntesis y secreción de VLDL. También existen antecedentes familiares de cardiopatía coronaria precoz y dislipidemia familiar, pero con una expresión fenotípica variable en los familiares. Ello es debido a que en las formas leves y moderadas predomina la elevación de VLDL y en las formas severas, debido a secreción hepática de VLDL pequeñas con vía preferencial hacia LDL, predomina el incremento del LDL y del colesterol total. No es causa de xantomas.

VII. Diagnóstico diferencial de la hipertrigliceridemia

En esta categoría se incluyen casos con triglicéridos mayores de 150 mg/dL y colesterol total < 200 mg/dL. En elevaciones extremas de triglicéridos (> 1,000 mg/dL), la concentración de colesterol puede rebasar esta cifra, sin embargo, representa la quinta parte de la concentración de los triglicéridos. Esta relación se explica por el acúmulo en el plasma de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las cuales tienen por cada molécula de colesterol que transportan, cinco moléculas de triglicéridos.

Cuando la concentración es menor de 300 mg/dL, la mayoría de los casos pueden ser explicados por algunas de las causas secundarias descritas en el Tabla 3. De ellas las más frecuentes son la obesidad, el consumo alto de azúcares simples (> 60% de las calorías), el tabaquismo, la ingesta de alcohol y el síndrome metabólico. En pacientes con diabetes, el descontrol

Tabla 3

Diagnóstico diferencial de las dislipidemias**Hipercolesterolemia**

Causas secundarias: Diabetes mellitus tipo 1 en descontrol metabólico, síndrome de resistencia a la insulina, diuréticos, retinoides, corticoesteroides, ciclosporina, esteroides anabólicos, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, colestasis, anorexia nervosa, consumo alto de grasas saturadas y/o colesterol.

Causas primarias: Hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia familiar combinada, hipercolesterolemia poligénica.

Hipertrigliceridemia

Causas secundarias: Diabetes mellitus en descontrol metabólico, cetoacidosis diabética, obesidad, síndrome de resistencia a la insulina, alcoholismo, diuréticos, betabloqueadores, corticoesteroides, esteroides anabólicos, inhibidores de proteasa (ej. ritonavir), estrógenos (por vía oral), alimentación parenteral, insuficiencia renal, hemodiálisis, diálisis peritoneal, consumo alto de azúcares simples, dietas vegetarianas, embarazo, bulimia, glucogenosis, autoinmunidad, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, antirretrovirales.

Causas primarias: Hiperlipidemia familiar combinada, hipertrigliceridemia familiar, disbetalipoproteinemia, deficiencia familiar de lipasa lipoproteica o de apo CII.

Hiperlipidemias mixtas:

Causas secundarias: Diabetes mellitus en descontrol metabólico, obesidad, síndrome de resistencia a la insulina, diuréticos, betabloqueadores, corticoesteroides, esteroides anabólicos, alimentación parenteral, insuficiencia renal con albuminuria, hemodiálisis, diálisis peritoneal, consumo alto de azúcares simples y grasas saturadas, embarazo, glucogenosis.

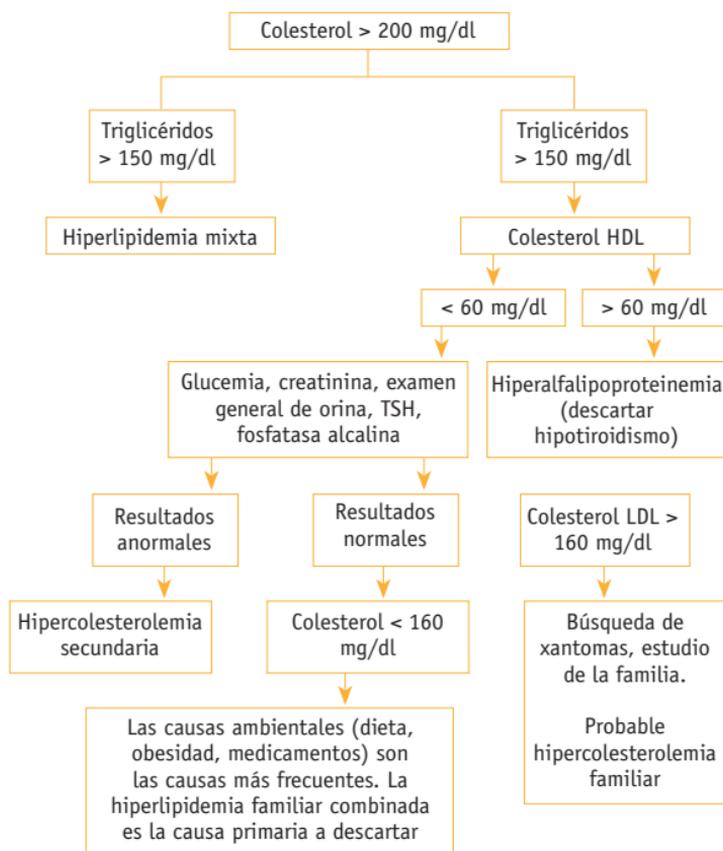
Causas primarias: Hiperlipidemia familiar combinada, disbetalipoproteinemia

Hipoalfalipoproteinemia:

Causas secundarias: Cualquier etiología de hipertrigliceridemia secundaria, tabaquismo, obesidad, ejercicio anaeróbico, andrógenos, progestágenos, probutol, glucocorticoides, diuréticos, eventos de estrés agudo, infecciones, desnutrición, hepatopatías.

Causas primarias: Cualquier causa de hipertrigliceridemia primaria, hipoalfalipoproteinemia familiar, deficiencia de apo AI, deficiencia de LCAT, enfermedad de Tangier.

Figura 1
 Diagnóstico diferencial de la hipercolesterolemia



glucémico no causa una elevación de triglicéridos por arriba de 300 mg/dL; una concentración mayor a esta cifra debe sugerir la coexistencia de una hiperlipidemia primaria (hiperlipidemia familiar combinada, disbetalipoproteinemia o hipertriglicéridemia familiar). La hiperlipidemia más frecuente en casos con triglicéridos entre 150 y 300 mg/dL es la hiperlipidemia familiar combinada. Cuando la concentración de triglicéridos

es mayor de 300 mg/dL, la mayoría de los casos son debidos a hiperlipidemias primarias o a la coexistencia de una causa primaria y de otra secundaria. Cuando los triglicéridos están por arriba de 500 mg/dL, el riesgo de pancreatitis aparece. Algunas etiologías primarias como la deficiencia de lipasa lipoproteica o de la apoproteína CII son por sí mismas causa de una elevación extrema de triglicéridos; sin embargo, su prevalencia es muy baja. Hipertrigliceridemias extremas pueden causar múltiples síntomas inespecíficos: disnea, tinnitus, mareo, ataque al estado general, dolor abdominal, parestesias, esteatosis hepática. Cuando la cifra es mayor de 1,000 mg/dL, pueden aparecer xantomas eruptivos, localizados generalmente en sitios de apoyo (ej. codos, espalda, glúteos).

Las causas primarias de Hipertrigliceridemia más frecuentes son:

1. **Hiperlipidemia Familiar combinada.**
2. **Hipertrigliceridemia Familiar.** Dislipidemia primaria caracterizada por concentraciones de triglicéridos mayores de 200 mg/dL y con colesterol-LDL normal o bajo. La relación colesterol/triglicéridos generalmente es 1:5 cuando la concentración de triglicéridos es cercana a 1,000 mg/dL, los niveles de colesterol-HDL están disminuidos. Se caracteriza por tener niveles normales de la apoproteína B.
El grado de hipertrigliceridemia aumenta cuando se asocia a obesidad, diabetes, alcoholismo o al uso de glucocorticoides. Se desconoce la causa de la hipertrigliceridemia familiar. El diagnóstico se establece cuando el sujeto y uno más de sus familiares tienen este patrón. La detección de familiares con hipercolesterolemia o una hiperlipidemia mixta debe poner en duda el diagnóstico.
3. **Deficiencia familiar de lipasa lipoproteica o de apoproteína CII:** Estas alteraciones se manifiestan desde la

5 infancia y son consecuencia de una falta total de la actividad de lipasa lipoproteica o de su cofactor, la apo CII. No se asocian a cardiopatía isquémica, sin embargo, los cuadros de pancreatitis son su complicación principal. Son extremadamente raras. La deficiencia parcial de la lipasa lipoproteica se observa en el 5% de la población y se manifiesta por hipertrigliceridemia moderada. Sin embargo, cuando coexiste otra causa secundaria de hipertrigliceridemia, la concentración de triglicéridos puede ser mayor de 300 mg/dL.

VIII. Diagnóstico diferencial de una hiperlipidemia mixta

En esta categoría se incluyen los casos con concentraciones anormales de colesterol y triglicéridos (por arriba de 200 mg/dL y 150 mg/dL respectivamente). Las causas primarias más frecuentes son la hiperlipidemia familiar combinada y la disbetalipoproteinemia. Este grupo de pacientes son los que se encuentran en mayor riesgo y en los que desafortunadamente se observa menor porcentaje de éxito con el tratamiento dietético, requiriendo frecuentemente el empleo de uno o más hipolipemiantes

IX. Diagnóstico diferencial de una hipoalfalipoproteinemia

En esta categoría se incluyen los casos con colesterol-HDL < 40 mg/dL. Es la dislipidemia más frecuente en México. Es más común en hombres (58.8 vs 40.8%). Su prevalencia decrece después de los 60 años de edad. En su evaluación el primer paso es conocer la concentración de triglicéridos. En los suje-

tos con triglicéridos altos, al corregir la hipertrigliceridemia se normalizan las concentraciones de colesterol-HDL, por lo que su evaluación es igual que lo descrito en los apartados VII y VIII. Los casos con colesterol-HDL bajo y triglicéridos normales son debidos en la mayoría de los casos a etiologías secundarias. Las más frecuentes son el tabaquismo, el síndrome metabólico, la obesidad, el ejercicio anaeróbico, algunos medicamentos (andrógenos, progestágenos, probucol, corticoides, betabloqueadores y diuréticos), los eventos de estrés agudo, las infecciones, la desnutrición, neoplasias malignas diseminadas y las hepatopatías. La hipoalfalipoproteinemia familiar es una enfermedad autosómica dominante, se caracteriza por niveles de colesterol-HDL menores al 50% de lo normal, con niveles normales de c-LDL y c-VLDL.

X. Métodos de laboratorio auxiliares potencialmente útiles en el diagnóstico de las dislipidemias

La concentración de la apoproteína B es útil para el diagnóstico diferencial de una hipertrigliceridemia y para apoyar el diagnóstico de una hiperlipidemia familiar combinada. Se considera anormal si es mayor de la percentil 90 de la población. Este valor varía notablemente entre los grupos étnicos; en caucásicos corresponde en general a 120 mg/dL. El valor es 20 mg/dL menor en población mexicana; el valor de 100 mg/dL está por arriba de la percentil 90, independiente de la edad y el sexo del caso a tratar. La medición de la apoproteína A1 no se recomienda ya que en la mayoría de los casos se obtiene la misma información midiendo la concentración de colesterol-HDL. La determinación del genotipo de la apoproteína E (por medio de PCR) es el patrón de oro para el diagnóstico de la disbetalipoproteinemia. La prueba es de costo moderado y

5 sus resultados se pueden obtener en menos de 48 horas. Los resultados permiten identificar sujetos homocigotos o heterocigotos para el alelo e2. También es posible identificar los casos de hipercolesterolemia familiar debido a apoproteína B defectuosa por técnicas de PCR. Por su baja prevalencia, estas técnicas se limitan a laboratorios de investigación.

Lecturas recomendadas

- Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high cholesterol. *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
- International Atherosclerosis Society. Harmonized clinical guidelines on prevention of atherosclerotic vascular disease 2003.
- American College of Physicians. Guidelines for using serum cholesterol, high density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels as screening test for preventing coronary heart disease in adults. *Ann Intern Med* 1996; 124: 514-517.
- Aguilar SC, Gómez PF, Lerman GI, et al. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias: posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2004;12(1): 7-41.
- American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1):S68-S71.

Dislipidemias en niños y adolescentes

6

Citlalli Carrión, Juan Espinosa,
Simón Barquera, Campos-Nonato I

Existen pruebas suficientes de que la aterosclerosis comienza en la infancia y adolescencia. Estudios anatomopatológicos en niños y jóvenes fallecidos por causas no cardíacas han demostrado que las estrías grasas se desarrollan a partir de los 6 meses de edad y pueden progresar hasta formar placas fibrosas en las arterias coronarias. La búsqueda, prevención y manejo de los factores de riesgo en estas etapas de la vida debería poder disminuir las elevadas cifras de incidencia de eventos cardiovasculares que sufren los adultos.

El sobrepeso y la obesidad son cada vez más frecuentes en la población infantil en todo el mundo; en México según datos de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud-2006, el sobrepeso está presente en aproximadamente el 5.6% de los niños menores de 5 años, 26% en escolares (niños de 6-11 años y en 33% de los adolescentes, aunadas a muchas otras complicaciones del sobrepeso y la obesidad podemos mencionar que es factor de riesgo preponderante para niveles elevados de

lípidos en sangre. En México para el 2000 según datos de la Encuesta Nacional de Salud, la prevalencia de hipercolesterolemia (colesterol ≥ 200 mg/dL) e hipertrigliceridemia (triglicéridos >150 mg/dL) fue del 40.5% y 45.0%, respectivamente de las mujeres mayores de 20, y en el 44.6% y 53.5% de los hombres. En adolescentes con datos de la misma encuesta y con puntos de corte establecidos por el Panel Pediátrico del National Cholesterol Education Program (NCEP) el 11.5% de los adolescentes de ambos sexos presentó hipercolesterolemia y el 33.2% hipertrigliceridemia.

Etiología

Las dislipidemias o hiperlipidémias en niños y adolescentes son un grupo de trastornos que se caracterizan por una producción excesiva de lipoproteínas séricas; pueden ser primarias, de origen genético o hereditario, o secundarias, asociadas a diferentes enfermedades.

La hiperlipidemia primaria más frecuente es la hipercolesterolemia familiar tipo IIa, en la que existe una alteración en el receptor de las lipoproteínas de baja densidad, y la tipo IIb, con hipercolesterolemia combinada con un aumento de triglicéridos. La hipercolesterolemia familiar es un trastorno autonómico dominante que se caracteriza por elevación en niveles plasmáticos de colesterol de baja densidad con triglicéridos normales, xantomas en tendones y aterosclerosis coronaria prematura. Las hiperlipidémias secundarias se presentan asociadas a hipotiroidismo, obesidad, diabetes mellitus, enfermedades hepáticas o renales crónicas, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, uso prolongado de anticonceptivos orales y otras enfermedades menos frecuentes.

Los factores de riesgo más importantes se presentan en la tabla 1.

Los antecedentes heredo familiares de enfermedad cardiovascular son un factor muy importante en el desarrollo de dislipidemias en niños y adolescentes; un estudio desarrollado por Berenson et al. demostró que los hijos de personas con enfermedad arterial coronaria tienen mayor frecuencia obesidad y/o niveles séricos elevados de colesterol, triglicéridos, glucosa e insulina.

La nutrición intrauterina, el peso al nacimiento y una nutrición excesiva y alta en proteínas en etapas tempranas de la vida, son también factores de riesgo para el desarrollo de obesidad, hiperlipidemias y otras enfermedades crónicas. Desde 1998 se introdujo el término de “programación temprana”, que se refiere al hecho de que pueden existir eventos o estímulos tempranos, durante un período crítico del desarrollo, que pueden tener influencia a largo plazo o en toda la vida. Esta programación tiene efectos en el metabolismo de los lípidos, la presión arterial, obesidad, diabetes, aterosclerosis, conducta y longevidad, y es por ello que la nutrición en etapas iniciales de la vida puede tener consecuencias a largo plazo.

Tabla 1

Factores de riesgo de dislipidemias en niños y adolescentes

- Historia familiar de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular o enfermedad vascular periférica detectada antes de los 55 años en hermanos, padres o tíos directos.
- Tabaquismo positivo
- Presencia de hipertensión arterial.
- Niveles bajos de colesterol HDL (<35 mg/dL)
- Obesidad severa (Índice de masa corporal \geq percentil 95)
- Diabetes mellitus
- Inactividad física

National Cholesterol Education Program. Highlights of the Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents

El proceso de aterosclerosis se inicia en etapas tempranas de la vida, y una detección oportuna de dislipidemia mejora su pronóstico y previene complicaciones en la vida adulta.

Evaluación

Para la detección temprana de de dislipidemias en niños y adolescentes, se recomienda:

- 1) Interrogatorio de antecedentes hereditarios familiares, hábitos alimentarios y un recordatorio de dieta de uno a tres días.
- 2) Registro de peso, talla e índice de masa corporal (IMC).
- 3) Medición de colesterol, triglicéridos y perfil de lipoproteínas séricas en niños y adolescentes con historia familiar de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia, o con factores de riesgo para aterosclerosis, como obesidad.

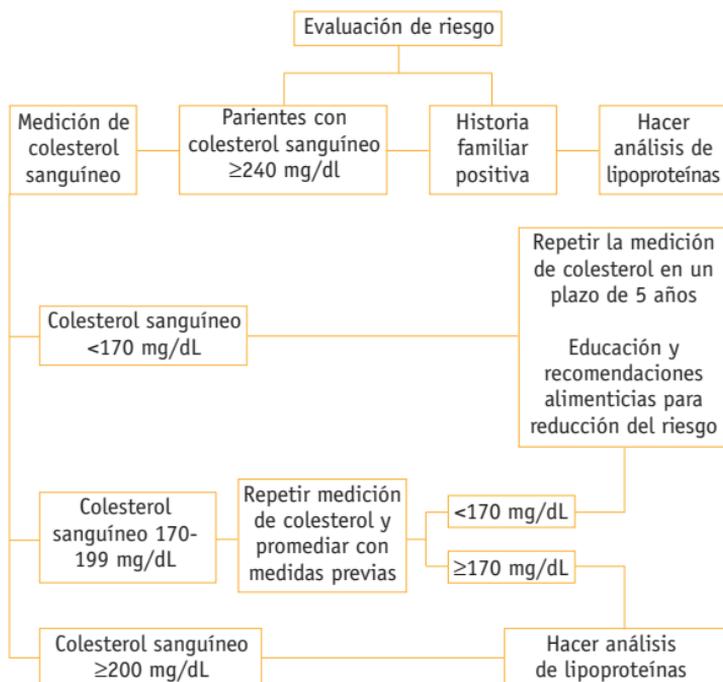
Las determinaciones pueden realizarse a partir de los 2 años de edad. El objetivo es hallar pacientes de alto riesgo (tres o más factores de riesgo).

En la figura 1 se presenta un esquema publicado por el NCEP con los pasos recomendados para la evaluación de riesgo de este tipo de padecimientos.

El registro periódico del IMC en niños y adolescentes debe ser rutinario en la práctica pediátrica. La Organización Mundial de la Salud publicó en abril de 2006 un documento disponible en su sitio Web (<http://www.who.int/childgrowth>) con los nuevos estándares de crecimiento de niños basados en talla/longitud, peso y edad.

La medición de circunferencia de cintura también puede ser importante, ya que la adiposidad abdominal es un factor

Figura 1.
Evaluación de riesgo de dislipidemias



predictivo de enfermedad cardiovascular y de diabetes tipo 2, que puede ser independiente del IMC. Un estudio mexicano, recientemente publicado, describe la distribución percentilar de la circunferencia de cintura en niños pre-púberes en una población urbana.

Es importante realizar algunas consideraciones que suelen ser causa frecuente de dudas respecto de la detección de dislipidemias en niños y adolescentes.

- ¿Toma de muestra en ayunas o sin ayuno previo?
Las mediciones de colesterol total y Colesterol HDL pueden ser realizadas sin ayuno previo cuando estamos

realizando controles o seguimiento. Pero para realizar diagnóstico, las muestras deben ser tomadas en ayunas, lo mismo que para medir triglicéridos (TG).

- ¿Tipo de toma de muestra?
La prueba capilar puede ser usada en tamizajes para medir Colesterol total, C-HDL y TG. Si deben tomarse decisiones de diagnóstico o intervención debe considerarse la toma de muestra venosa.
- ¿Determinación en suero o plasma?
Los niveles plasmáticos son aproximadamente 4% más elevados que los séricos.
- ¿Numero de determinaciones?
Para realizar el diagnóstico se deben hacer por lo menos dos tomas a lo largo de uno a tres meses.
- ¿Los valores de CT, C-HDL y TG se ven afectados por otras enfermedades?
Al igual que en los adultos, las determinaciones de lípidos durante una enfermedad infecciosa pueden alterar los valores.

La tabla 2 muestra los puntos de corte para diagnóstico de dislipidemias en niños y adolescentes.

Tratamiento

La primera intervención es la alimentación adecuada; los planes alimentarios son similares a los recomendados para adultos (capítulos 11 y 12), pero deben aportar los nutrientes necesarios para el crecimiento y desarrollo ya que las dietas muy bajas en grasas pueden ocasionar en los niños problemas de crecimiento y desarrollo. Dentro del tratamiento de pacientes con dislipidemias es importante dar asesoría a la familia sobre otros factores de riesgo que potencian el riesgo de la

Tabla 2

Puntos de corte para diagnóstico de dislipidemias en niños y adolescentes

	Categoría	Valores (mg/dL)
Colesterol	Elevado	≥ 200
	Limitrofe	170 – 199
	Aceptable	< 170
Colesterol-LDL	Elevado	≥ 130
	Limitrofe	110 – 129
	Aceptable	< 110
Colesterol-HDL	Bajo	< 35
	Recomendable	> 40
Triglicéridos	Muy elevados	> 150
	Moderadamente elevados	> 100
	Aceptable	< 100

National Cholesterol Education Program. Highlights of the Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents

dislipidemia. Estos pasos iniciales pueden ser suficientes para lograr valores aceptables

La tabla 3 muestra las características dietéticas recomendadas para disminuir los niveles de colesterol sanguíneo.

En las figuras 2 y 3 se muestra los diagramas del tratamiento recomendados para este tipo de padecimientos, así como las metas y recomendaciones según los niveles de colesterol LDL que presente el paciente.

Prevención

Las principales medidas de prevención primaria de enfermedad cardiovascular deben de iniciar desde la infancia y están

Tabla 3

Características dietéticas para bajar niveles de colesterol sanguíneo

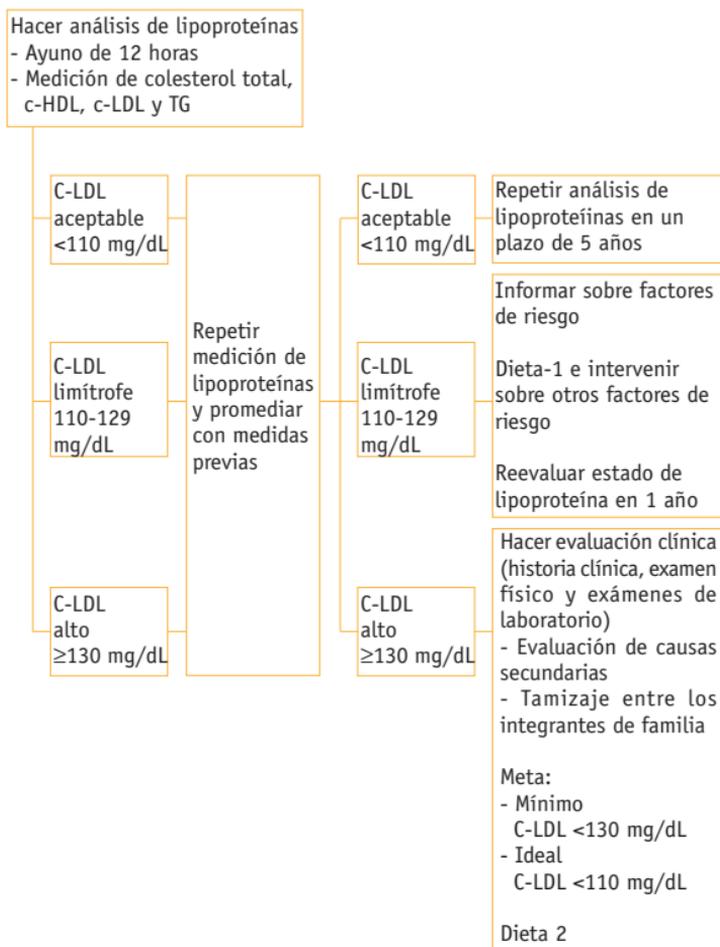
Nutriente	Dieta-1	Dieta-2
Grasa total	En promedio no más del 30% del total de calorías	Igual
Ácidos grasos saturados	Menos del 10% del total de calorías	Menos del 7% del total de calorías
Ácidos grasos polinsaturados	Hasta el 10% del total de calorías	Igual
Ácidos grasos monoinsaturados	El resto de calorías de grasa	Igual
Colesterol	Menos de 300 mg/día	Menos de 200 mg/día
Carbohidratos	55% del total de calorías	Igual
Proteínas	15%-20% del total de calorías	Igual
Calorías	Las necesarias para promover crecimiento y desarrollo normal y alcanzar o mantener el peso corporal deseable	Igual

National Cholesterol Education Program. Highlights of the Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents

relacionadas con una dieta sana, en la que se busca mantener un peso, perfil de lípidos y presión arterial adecuados, evitar el tabaquismo, realizar actividad física diaria de 60 minutos aproximadamente y reducir el tiempo de sedentarismo; en población con antecedentes de riesgo positivos, se recomienda realizar tamizaje de IMC, circunferencia de cintura, determinación de colesterol, lipoproteínas, glucosa e insulina séricos desde los dos años de edad.

Figura 2

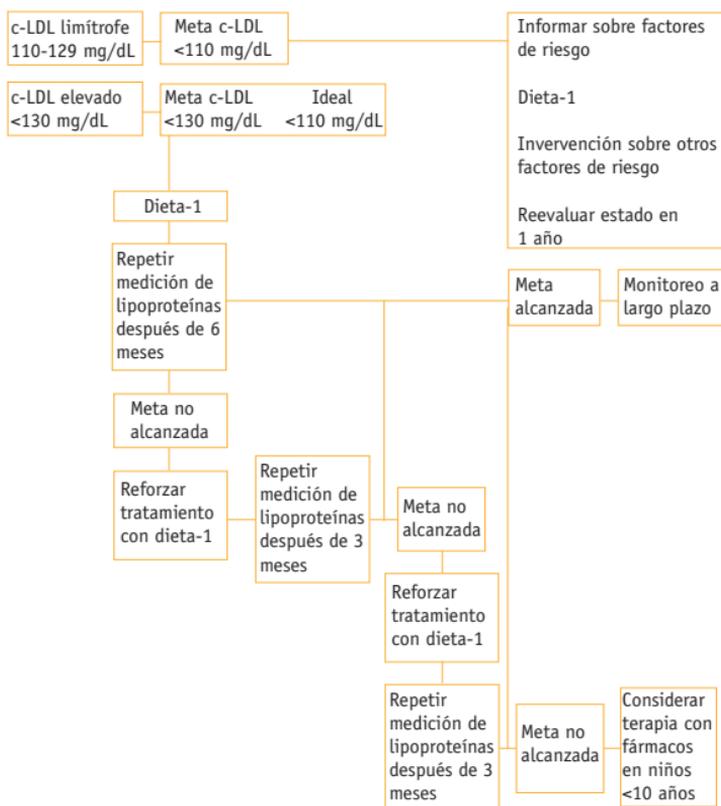
Clasificación y pasos de seguimiento de concentraciones séricas de lipoproteínas de baja densidad



Conclusión

El proceso de aterosclerosis se inicia en etapas tempranas de la vida, y una detección oportuna de dislipidemia mejora su pronóstico y previene complicaciones en la vida adulta.

Figura 3
 Tratamiento dietético. Lipoproteínas de baja densidad (c-LDL)



Lecturas recomendadas

- Olaiz FG, Rivera DJ, Shamah LT, Rojas R, Villalpando HS, Hernández AM, Sepúlveda AJ. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México; Instituto Nacional de Salud Pública; 2006.
- Barquera S, Flores M, Olaiz G, Monterrubio E, Villalpando S, González C, Rivera J, Sepúlveda J. Dyslipidemias and obesity in Mexico. *Salud Pública Mex* 2007;49 (s3):s338-s347.
- Villalpando S, Carrión C, Barquera S, Olaiz G, Robledo R. Body mass index associated with hyperglycemia and alterations of components of metabolic syndrome in Mexican adolescents. *Salud Pública Mex* 2007;49(s3):s324-s330.

- National Cholesterol Education Program. Highlights of the Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992; 89:459-501.
- Kanani PM, Sperling MA. Hyperlipidemia in adolescents. *Adolescent Med* 2002; 13: 37-522.
- Calzada R, Ruiz ML, Altamirano N: Diagnóstico y tratamiento de la obesidad en el niño. En: Vargas L, Bastarrachea R, Laviada H. "Obesidad Consenso". México, D.F. McGraw-Hill Interamericana, 2002; 129-152.
- Rader D, Hobbs H. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. En: Kasper DL, Fauci AS, Longo D. "Principios de Medicina Interna" 16ª ed. México, D. F. McGrawHill, 2002; 2516-2530.
- Sriram CS, Gulati S, Chopra V, Suman V, Menon PSN. Familial combined hyperlipidemia in a North Indian Kindred. *Indian J Pediatr* 2005;72:987-989.
- Valente AM, Newburger JW, Lauer RM. Results of Expert Meetings: Conducting pediatric cardiovascular trials. Hyperlipidemia in children and adolescents. *Am Heart J* 2001;142:433-439.
- Berenson G, Srinivasan S, Bao W, Newman W, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa study. *N Engl J Med* 1998;338:1650-1656.
- Strong JP, Malcom GT, Newman WP III, Oalman MC. Early lesions of atherosclerosis in childhood and youth: natural history and risk factors. *Am J Cardiol* 1992; 70: 851-880.
- Hernández B, Cuevas NL, Shama LT, Monterrubio EA, Ramírez-Silva CI, García FR, et al. Factors associated with overweight and obesity in Mexican school age children: Results from the National Nutrition Survey 1999. *Salud Pública Mex* 2003; 45(s4): s551-s557.
- Lucas A. Programming by early nutrition: an experimental approach. *J Nutr* 1998;128:s401-s406.
- Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71(s1):s1344-s1352.
- Gómez DR, Martínez HA, Aguilar SC, Violante R, López M, Jiménez VM, et al. Percentile distribution of the waist circumference among Mexican pre-adolescents of a primary school in Mexico City. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:716-721.
- Freedman DS, Burke GL, Harsha DW y col.: Relationship of changes in obesity to serum lipids and lipoprotein changes in childhood and adolescence. *JAMA* 1985; 254:515-520.

Evaluación de la dieta del paciente con dislipidemias

7

Juan Espinosa, Citlalli Carrión, Simón Barquera

La relación entre dieta y la enfermedad cardiovascular ha sido de gran interés en las últimas 3 décadas, y el contenido de grasas en la dieta se ha identificado como un predictor de dicha enfermedad.

Desde los años cuarenta y cincuenta los estudios poblacionales, así como las comparaciones entre distintas culturas, proporcionaron pruebas de que los niveles elevados de colesterol en el suero implican un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. Diversos estudios, como el Multiple Risk Factor Intervention Trial (Stamler, Wentworth y Neston, 1986) realizado en Estados Unidos han mostrado una relación constante, gradual y estadísticamente significativa entre los niveles de colesterol

7 sérico y las tasas de mortalidad en diferentes grupos de edad por enfermedades cardiovasculares, ya sea en personas con o sin hipertensión y en fumadores como en no fumadores.

Las poblaciones que tienen un alto consumo de grasas, especialmente de origen animal, presentan problemas de dislipidemias y altas tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares en comparación con las poblaciones que tienen un bajo consumo.

La Evaluación Nutricional (EN) en desórdenes como las dislipidemias es fundamental porque nos permite caracterizar diversos aspectos del paciente, como el tipo de dieta, el estado nutricional por indicadores antropométricos (medición de dimensiones y composición corporal), aspectos clínicos y bioquímicos relacionados.

El presente capítulo se enfocará a la evaluación dietética, la cual se recomienda que sea tan amplia y detallada como sea posible para ser más asertivos en la elección de un plan alimentario y en las recomendaciones más apropiadas que le permitan al paciente mejorar su condición actual y disminuir otros riesgos. Mostraremos los instrumentos más comunes para coleccionar información dietética a nivel clínico y ofrecer ejemplos prácticos de su aplicación.

Evaluación Dietética

La alta prevalencia de diversas enfermedades crónicas y desórdenes como las dislipidemias ha generado la necesidad de evaluar la dieta, pues se sabe que una dieta con alto contenido de grasas saturadas de origen animal y/o vegetales parcialmente hidrogenadas (grasas trans) tiene un alto potencial aterogénico.

Las dietas hipercalóricas tienen la característica de tener un alto contenido de colesterol, grasas saturadas, harinas refinadas y azúcares, este tipo de dietas resultan en un

balance positivo de energía generando alteraciones como la acumulación de tejido adiposo y en un aumento en las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos, HDL y LDL; estas alteraciones son un factor de riesgo que predisponen al paciente a desarrollar enfermedades crónicas como diabetes e hipertensión.

Evaluar la dieta es de gran relevancia en la prevención y tratamiento de las dislipidemias pero advertimos que existen dificultades metodológicas que la convierten en un verdadero reto, por ejemplo, la alimentación de un paciente tiene una gran variabilidad debido a la disponibilidad de alimentos en su región, por la temporada del año, por la accesibilidad con base a su capacidad económica, por aspectos culturales de cada persona (preferencias), etc., otros aspectos como la memoria, los tipos y los diferentes tamaños de los alimentos, entre otros, hacen que sea verdaderamente difícil evaluarla con exactitud.

Actualmente se cuenta con diversos métodos tanto cualitativos como cuantitativos que nos permiten tener una buena estimación de la calidad y cantidad de los alimentos que consumen los pacientes. En el ámbito clínico, los métodos usados para evaluar la dieta son aquellos que se recolectan mediante instrumentos como la historia dietética, el recordatorio de 24 horas y la frecuencia de consumo de alimentos, los cuales describiremos de manera general.

Aunque no es importante el orden en que se colecte la información recomendamos iniciar de lo general a lo particular, es decir, podemos comenzar recolectando datos de la historia dietética, enseguida de la frecuencia de consumo de alimentos y finalmente del recordatorio de 24 horas. No es necesario aplicar todos los instrumentos, pero considere que cada instrumento aportara diferente información que nos ayudará a construir un panorama acerca de la dieta del paciente y constituyen un referente para el tratamiento.

Historia dietética

La historia dietética (HD) es un instrumento útil para coleccionar información a nivel individual, proporciona detalles de las preferencias, del consumo habitual de alimentos, del tamaño de porciones y del tipo de preparaciones (recetas). La HD consiste en una entrevista directa con el paciente y brinda la posibilidad de conocer su percepción sobre aspectos relacionados a la dieta, horarios de alimentos, lugares habituales de comida y tipo de alimentos usualmente consumidos en reuniones o festejos familiares, así como aspectos relacionados a la cantidad de recursos económicos destinados a la alimentación, etc. (Tabla 1)

Recordatorio de 24 horas

Este instrumento presenta una excelente alternativa para cuantificar el consumo actual del paciente ya sea de energía o nutrimentos. Consiste en registrar todos los alimentos y bebidas que el paciente consumió durante las 24 horas previas a la entrevista. Si es aplicado en dos o más días, se puede utilizar para inferir el consumo habitual del paciente. Su aplicación puede ser de manera directa (persona a persona), por teléfono o puede ser auto administrada.

La ventaja principal es lo práctico, barato y que requiere poco tiempo para su administración (aproximadamente 10 a 20 minutos).

Una de las limitaciones que presenta este método es que depende de la memoria del paciente y que aplicar 3 cuestionarios para inferir la dieta habitual representa mayor tiempo para el paciente. Pese a dichas limitaciones, el recordatorio de 24 horas representa uno de los mejores métodos para hacer una evaluación cuantitativa de la dieta del paciente.

Tabla 1

Marque el número que corresponda a cada pregunta con base sus hábitos actuales

Riesgos	1.- Si, 2.- No	Cuántos días
A ¿Algún día de la semana deja de consumir el desayuno, comida o cena, y con qué frecuencia?		
¿Acostumbra consumir alguno de sus alimentos en la calle (desayunar, comer o cenar)?		
¿Acostumbra consumir colaciones entre comidas?		
¿Acostumbra ver televisión cuando consume sus alimentos?		
¿Ha realizado algún tratamiento nutricional para controlar su padecimiento y lo ha suspendido sin terminar?		
Total (1)		
Total (2)		

Conocimientos

B Mencione 5 alimentos que consume comúnmente en fiestas o reuniones	1.- 2.- 3.- 4.- 5.-
--	---------------------------------

De un ejemplo de desayuno, comida, cena y colación saludable y mencione la hora que acostumbra tomarlos

Desayuno saludable	Hora:
Comida saludable	Hora:
Cena saludable	Hora:
Colación saludable	Hora:

Adherencia

C ¿Cuáles fueron las principales causas por las que abandonó los tratamientos previos?	
--	--

Frecuencia de consumo de alimentos

La Frecuencia de Consumo de Alimentos (FCA) es un instrumento que proporciona información valiosa a nivel clínico. Consiste en preguntar al paciente la periodicidad con que consume alimentos específicos de una lista predeterminada, la lista se puede armar con base al padecimiento de interés, por ejemplo, en alteraciones como las dislipidemias los alimentos clave son aquellos que contienen una carga importante de grasas saturadas, grasas trans, colesterol o simplemente exceso de energía proveniente de azúcares; estos alimentos pueden ser leches enteras, carnes, postres u otros alimentos con alto contenido de azúcar refinada.

Para diseñar una FCA se puede partir de cuestionarios ya existentes, o bien se puede desarrollar una nueva lista. Como regla general, la lista de alimentos de un FCA debe ser clara, concisa y organizada de forma sistemática.

Las características que deben tomarse en cuenta para diseñar un cuestionario son:

- 1.- Tener claro el objetivo del cuestionario, es decir, identificar el nutrimento de interés en relación a una condición determinada.
- 2.- Los alimentos incluidos en el cuestionario deben ser de uso común (con base a una población específica) y que contengan los nutrimentos de interés
- 3.- Las preguntas de tamaño de ración o frecuencia deben ser cerradas y no abiertas
- 4.- Las categorías pueden ser de diferentes formas, en el presente capítulo utilizaremos de 1 al 7 para saber los días a la semana que se consume el alimento y se usará del 1 al 4 para saber las cantidades de raciones por cada día. Otra forma podría ser utilizar las categorías: "nunca", una vez por semana, 1 a 4 días por semana, 5 a 6 días por semana y 7 días por semana, etc.

- 5.- Si existe interés en mayores detalles de las cantidades usadas, se puede preguntar por el tamaño de la ración, para ello se podrían usar tamaños estandarizados de las raciones o usar modelos de alimentos, fotos o dibujos para ayudar al paciente a recordar los tamaños consumidos.

Una de las principales limitaciones de la FCA es que no toma en cuenta las pequeñas porciones de alimento consumidas y que además, tiende a sobrestimar la ingesta total hasta en un 50% más que otras técnicas de referencia como el agua doblemente marcada o incluso como el recordatorio de 24 horas.

La FCA no refleja la verdadera ingesta calórica, pero permite caracterizar a los pacientes con base a la frecuencia de ingesta de determinados grupos de alimentos, por lo que permite aproximarnos a los hábitos dietéticos del paciente.

La Tabla 2 muestra una FCA para evaluar la frecuencia de alimentos con alto contenido de grasas saturadas y colesterol, con este cuestionario podemos indagar el nivel de ingesta de dichos alimentos, puede ser de gran utilidad como evaluación inicial en el tratamiento y establecerlo como referencia en el progreso del mismo. Los alimentos incluidos son básicos y de uso común, pero pueden ser modificados con base a la región, nivel socioeconómico u otras características de la población que estemos atendiendo. El cuestionario está diseñado para conocer la cantidad de raciones totales por semana de cada alimento separándolos por grupo. Es un cuestionario de fácil aplicación, donde cada fila corresponde a un alimento, en cada columna se debe marcar la cantidad de días a la semana, así como la cantidad de raciones consumidos cada día, al final de la fila, en la zona sombreada se debe multiplicar el número de días por las raciones para obtener las raciones totales a la semana. Por ejemplo, si el paciente consumió leche bronca 3 días a la semana y en cada día consumió 2 raciones, entonces tenemos

Tabla 2

Marque el número de días y raciones de cada alimento, con base a los alimentos que consumió en la última semana

Alimento	FRECUENCIA DE DÍAS DE LA SEMANA							DE CONSUMO RACIONES AL DÍA				Total de veces a la semana	
	¿Cuántos días comió (tomó)? Número de días							¿Cuántas raciones al día comió...? Número de raciones al día					
	0	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	
1. Productos lácteos													
Leche bronca (establo)	0	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	
Leche entera (envasada)	0	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	
Leche de sabor preparado (ej. Chocolate u otro)	0	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	
Queso crema o tipo manchego	0	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	
Quesos para untar	0	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	
Otros tipos de quesos que no sean Light	0	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	
Total de lácteos													
3. Verduras													
Verduras fritas o capeadas (chiles u otra verdura capeada, etc)	0	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	
Total de verduras													
4. Comida rápida													
Hamburguesa o tortas en general	0	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	
Pizza	0	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	
Hot dog	0	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	
Total de comida rápida													
5. Carnes, huevo y embutidos													
Carne de res o cerdo frita (carnitas, barbacoa, etc)	0	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	
Taquitos (suadero, bistec, etc)	0	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	
Longaniza o chorizo	0	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	
Embutidos en general	0	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	
Pollo frito en general	0	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	
Huevo frito	0	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	
Tocino	0	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	
Pescado frito	0	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	
Algún marisco (camarón, ostiones, etc.)	0	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	
Total de carnes, huevos y embutidos													
7. Leguminosas													
Frijoles u otra leguminosa frita (Frijoles charros, etc.)	0	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	
Total de leguminosas													

Tabla 2 (continuación)

8. Cereales y tubérculos

Arroz frito	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	
Pan dulce	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	
Papas fritas	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	
Cereal de caja adicionado con azúcar o chocolate	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	

Cereales y tubérculos**9. Tortillas y productos de maíz**

Tortilla de maíz o tostada frita	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	
Sopas o quesadillas fritas	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	
Enchiladas, tacos dorados o flautas	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	
Gorditas fritas	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	
Pozole	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	
Tamal (todos tipos)	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	

Total de productos de maíz**10. Bebidas**

Refresco regular (con azúcar)	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	
Café con azúcar y sustituto de crema	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	
Aguas de sabor con azúcar adicionada	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	
Bebidas alcohólicas	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	

Total de bebidas**11. Postres**

Chocolate	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	
Dulce	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	
Frituras	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	
Gelatina o flan	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	
Pastel o pie	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	
Pastelillos y donas industrializadas (bimbo, etc.).	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	
Fresas, duraznos o cualquier fruta en almíbar con o sin crema	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	
Galletas Dulces	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	
Barras de cereal (cualquier tipo)	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	

Total de postres**12. Sopas, cremas y pastas**

Sopas en crema	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	
Pastas o espagueti con crema o queso	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	

Total de sopas, cremas y pastas**13. Miscelaneos**

Margarina	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	
Mantequilla	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	
Mayonesa	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	
Crema	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	
Manteca de cerdo o manteca vegetal	0 1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	

Total de miscelaneos

Total de raciones a la semana de todos los grupos:

que el total de raciones a la semana de leche bronca es: 3 días x 2 raciones cada día = 6 raciones a la semana. Finalmente, para calcular el total de raciones por grupo de alimento, se deben sumar los totales de raciones consumidas a la semana de cada alimento (columna sombreada).

La evaluación dietética es fundamental en el inicio y el progreso del tratamiento de las dislipidemias, aunque existen métodos validados y establecidos en el ámbito de investigación, en la práctica clínica es posible adaptarlos con base a las necesidades de nuestra práctica diaria. La evaluación dietética al inicio del tratamiento ayuda a establecer el riesgo proveniente de dicha fuente y como referente para inducir al paciente para un cambio. Repetir la misma evaluación al final o de manera intermedia puede indicarnos el nivel de progreso que ha logrado nuestro paciente.

Lecturas recomendadas

1. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285(19):2486-97.
2. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002; 106(25):3143-421.
3. Aguilar C, Gómez F, Lerman I. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias: posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Revista de Endocrinología y Nutrición 2004; 12(1): 7-41.
4. Brunzell JD, et al. Myocardial infarction in the familial forms of hypertriglyceridemia. Metabolism 1976; 25(3):313-20.
5. Das SK, et al. Energy expenditure is very high in extremely obese women. J Nutr 2004; 134(6):1412-6.
6. Dyer AR, et al. Serum cholesterol and risk of death from cancer and other causes in three Chicago epidemiological studies. J Chronic Dis 1981; 34(6):249-60.
7. Ferdinand KC. The importance of aggressive lipid management in patients at risk: evidence from recent clinical trials. Clin Cardiol 2004; 27(6 Suppl 3): III12-5.

8. Genest JJ, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85(6): 2025-33.
9. Goldstein JL, et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52(7):1544-68.
10. Harris JA and Benedict FG. *Biometric Studies of Basal Metabolism in Man*. Carnegie Institute of Washington, Washington DC 1919.
11. Hopkins PN et al. Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia: a case-control comparison from the National Heart, Lung and Blood Institute Family Heart Study. *Circulation* 2003; 108(5): 519-23.
12. Kushi LH, et al. Diet and 20-year mortality from coronary heart disease. The Ireland-Boston Diet-Heart Study. *N Engl J Med* 1985; 312(13): 811-8.
13. Lane DM. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP. III): A switch from dietary modification to risk factor assessment. *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2(9): 1235-6.
14. Lichtenstein AH, et al. Summary of American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendations revision 2006. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(10): 2186-91.
15. Lofgren I, et al. Waist circumference is a better predictor than body mass index of coronary heart disease risk in overweight premenopausal women. *J Nutr* 2004; 134(5): 1071-6.
16. Meagher EA. Addressing cardiovascular disease in women: focus on dyslipidemia. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17(6): 424-37.
17. Meagher EA. Addressing cardiovascular risk beyond low-density lipoprotein cholesterol: the high-density lipoprotein cholesterol story. *Curr Cardiol Rep* 2004; 6(6): 457-63.
18. Sanchez CC, et al. Anthropometric cutoff points for predicting chronic diseases in the Mexican National Health Survey 2000. *Obes Res* 2003;11(3): 442-51.
19. Shekelle RB, et al. Diet, serum cholesterol, and death from coronary heart disease. The Western Electric study. *N Engl J Méd* 1981;304(2): 65-70.
20. Watkins LO. Epidemiology and burden of cardiovascular disease. *Clin Cardiol* 2004; 27(6 Suppl 3):III2-6.

Evaluación de la actividad física

8

Nayeli Macías y Mario Flores

Junto con el gasto energético basal o en reposo, el gasto por actividad física es uno de los tres componentes indispensables para el cálculo del gasto energético. Es precisamente la actividad física, el componente del gasto energético que tiene mayor variación y por lo tanto un elemento indispensable en la manejo de enfermedades como la obesidad y otros trastornos de carácter metabólico.

En lo que se refiere al metabolismo de lípidos, numerosas investigaciones han estimado que el ejercicio puede aumentar los niveles de colesterol HDL y disminuir los niveles de triglicéridos. En las siguientes páginas se describirán algunos de los instrumentos que pueden utilizarse en la evaluación de la actividad física y el ejercicio, así como los factores que determinan la realización de ejercicio a nivel individual.

Antes de continuar es necesario precisar algunos conceptos básicos. Suele usarse la frase “actividad física” como sinónimo de ejercicio, sin embargo es importante diferenciar ambos conceptos. La actividad física puede ser cualquier tipo de actividad, desde labores domésticas hasta aquellas realizadas en el lugar de trabajo. El ejercicio se ha definido como una actividad física planeada y estructurada, en la que se lleva a cabo movimiento de articulaciones y sistemas musculares. Más aún el término definido como “acondicionamiento físico”, se refiere a los beneficios en la salud que se obtienen por la realización de ejercicio. En este texto páginas se hará especial énfasis en la evaluación de la actividad física, así como de los determinantes individuales que el profesional de la salud debe conocer para realizar recomendaciones de ejercicio a los pacientes con alteraciones del metabolismo de lípidos. Finalmente se mencionarán algunos elementos básicos de la exploración física que facilitarán el diseño de un programa de ejercicio adecuado para cada paciente.

Evaluación de la Actividad Física

Se han desarrollado diferentes métodos para medir con precisión la actividad física de individuos y poblaciones. Entre ellos se cuentan desde sensores de movimiento hasta el uso de isótopos no radiactivos y la medición directa del consumo de oxígeno. Estos métodos se emplean predominantemente con objetivos de investigación.

Uno de los instrumentos para medir actividad que, pese a su relativa sencillez y simplicidad, ha dado mejores resultados ha sido el cuestionario para medir la actividad física. Se han desarrollado cuestionarios especiales para diversas poblaciones, grupos de edad y sexo, etc. Los cuestionarios, han sido de

especial utilidad a nivel individual aunque también se han empleado en estudios epidemiológicos que han incluido miles de individuos. En la tabla 1 de este capítulo se hace la descripción de un cuestionario validado en población mexicana para la cuantificación de la actividad física.

Los cuestionarios son instrumentos de bajo costo, aplicación sencilla en la clínica y se pueden utilizar dependiendo de la profundidad con la que se desee conocer el gasto por actividad física. Si solamente se desea hacer una estimación de este indicador que permita una planeación más adecuada de la prescripción se sugiere realizar algunas preguntas sencillas al paciente p.ej:

1. ¿Cuántas horas del día permanece sentado (frente a un escritorio o viendo TV)?
2. ¿Cuánto tiempo en total camina al día?
3. ¿Realiza ejercicio?, ¿Cuál y por cuánto tiempo?
4. ¿Realiza actividades domésticas?, ¿cuáles y por cuánto tiempo en un día habitual?

En la tabla 1 se muestra una lista de las actividades registradas por un paciente hipotético y un ejemplo de formato para el cálculo del gasto energético derivado de la actividad física. Una vez que se tiene la lista de actividades y el tiempo que invirtió el paciente en cada una de las actividades, se buscan los METs -acrónimo de “equivalentes metabólicos” en inglés- para cada actividad. Un MET se considera como el gasto energético de un individuo dormido o recostado en descanso y equivale aproximadamente a 1 kilocaloría por kilogramo de peso por hora (1 kcal/kg/hr). Por ejemplo, un individuo de 60 kg de peso que está dormido durante una hora gastará aproximadamente 60 kcal. Una vez que se tiene esta lista se puede proceder la siguiente manera:

- 1) Hacer la sumatoria de los METs/hora de cada actividad de la lista; por ejemplo si la actividad se realizó durante media hora en el día entonces el MET deberá dividirse entre dos.
- 2) Sumar los METs (hora) de todas las actividades para obtener el total de METs en 24 horas o en un período del día que sea de interés.
- 3) Se multiplica esta cantidad por el peso del individuo –en Kg- y se obtiene el Gasto Energético por Actividad Física en 24 horas.

Esta información también se puede evaluar solamente con los METs, sin convertirlos a calorías. Se pueden sumar los minutos de las actividades que se consideran moderadas (METs ≥ 4.5). Si un paciente realiza 30 minutos o más de este nivel de actividad se puede considerar con un nivel de actividad adecuado. Se debe preguntar al paciente si el día que reporta representa su actividad habitual o en su defecto cuántos días de la semana son similares al que está reportando. Esto último con el fin de saber si el nivel de actividad física habitual se apega a las recomendaciones.

Si se hace un registro de actividad física más de un día (para lo que se podría usar el cuestionario del ANEXO 1). Entonces se pueden obtener las horas de actividad moderada (METs ≥ 4.5) o intensa (METs ≥ 6.0) por semana. Si un paciente tiene 19.9 horas o más por semana de actividad moderada o intensa se le puede considerar activo y si registra más de 20 horas de estos niveles de actividad se puede considerar muy activo. Es importante considerar el nivel de Actividad habitual de un paciente para que la prescripción se apege a sus características y facilitar el apego al programa de ejercicio o recomendaciones de actividad física.

El instrumento que se utilice para dar seguimiento a la actividad física después de la prescripción del programa de

Tabla 1
METS para diversas actividades.*

Categoría	Actividad por categoría	Gasto energético (METS / 15 min)
1	Acostado: dormido o recostado en descanso	0.25
2	Sentado: en clases, comiendo, escribiendo, leyendo, escuchando radio, viendo la TV o tomando un baño de tina	0.38
3	De pie o actividad ligera: lavarse, afeitarse, peinarse, cocinar	0.57
4	Vestirse, bañarse, conducir un auto o caminar tranquilo	0.70
5	Limpieza de casa, caminar moderadamente, ir a la escuela o de compras, conducir moto, trabajo manual ligero (oficina, laboratorio, panadero, zapatero, mecánico, electricista, pintor, estilista, trabajador de empresa, granja (alimentar animales)	0.83
6	Actividad deportiva ligera: fútbol (aficionado), bicicleta (paseo), voleibol, béisbol, boliche	1.20
7	Trabajo manual moderado: Obrero (industria o albañil), cargador, trabajo de plantación, forestal, minería	1.40
8	Actividad deportiva moderada: Aeróbicos, tenis, jogging, badminton, ciclismo (rápido), natación, gimnasia, danza, caminata	1.50
9	Trabajo manual intenso: Campesino (sembrar o arar los campos), granjero, talar árboles. Actividades deportivas intensas: Carreras a pié, fútbol, básquetbol, squash, raquetbol, boxeo, salto de cuerda	1.95

* Modificado de López-Alvarenga, y cols.

8

ejercicio dependerá de dicha prescripción. Si se ha recomendado caminata, se pueden usar los podómetros, también llamados cuenta pasos que además de ser herramientas útiles en la medición de la actividad física suelen también motivar a los pacientes a apegarse a su programa de ejercicio. Para registrar los pasos se puede llevar un diario del total de pasos realizados en un día e inclusive de los pasos que se alcanzan durante la caminata. Otros instrumentos como los acelerómetros son más recomendados para fines de investigación. Si se recomienda entrenamiento de tipo aeróbico se pueden utilizar los monitores de frecuencia cardíaca. También se pueden contabilizar las pulsaciones por minuto con el fin de que el paciente verifique si su frecuencia cardíaca se encuentra en el rango aeróbico. El uso de cualquiera de los instrumentos o métodos dependerá del objetivo principal de la prescripción y de los recursos económicos del paciente.

Evaluar la condición física también puede ayudar a dar una mejor prescripción. En la tabla 2 se muestra una lista de preguntas que estiman la condición física de un individuo. Las personas sin repuestas en la columna de "si" tienen una condición física adecuada. Aquellas personas que tengan de 1 a 4 respuestas positivas del cuestionario (preguntas 1 a la 7), necesitan mejorar su actividad física y si contesta negativamente de las preguntas 8 a la 10 el paciente no realiza ejercicio. Un paciente con este perfil de respuestas tiene nivel de actividad física baja. Aquellos que tengan cinco respuestas positivas en las preguntas 1 a la 7 y al menos una negativa de las preguntas 8 a la 10, son pacientes que deberán hacer cambios importantes en su estilo de vida.

Tabla 2

Cuestionario de evaluación de la condición física

	SI	NO
1. ¿Siente debilidad en las piernas al subir escaleras de varios pisos?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ¿Jadea cuando corre una distancia corta (para tomar el autobús)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. ¿Puede inclinarse para atarse los cordones de los zapatos o ponerse los calcetines sin sentarse?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. ¿Encuentra difícil salir de la bañera o levantarse de una silla baja?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Evita en lo posible un esfuerzo físico	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. ¿Durante las últimas semanas se ha sentido agotado físicamente más de una vez al final de la jornada laboral?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. ¿Durante las últimas semanas se ha sentido tenso físicamente más de una vez al final de la jornada laboral?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. ¿Puede hacer 10 repeticiones de un ejercicio de abdominales con las piernas flexionadas?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. ¿Puede tocar la pared si se sienta en el suelo mirando a la pared y con las piernas extendidas y abiertas?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. ¿Realiza ejercicio moderado o vigoroso, al menos tres veces por semana?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Aspectos que influyen la Actividad Física

Además de estimar el gasto por actividad física, es recomendable conocer otros aspectos del paciente que pueden ayudar a determinar con mayor precisión el tipo de ejercicio y el tiempo que se recomendará. El objetivo de esto es proporcionar una prescripción de recomendaciones de actividad física y/o de ejercicio individualizada que facilite el apego del paciente. Además una prescripción personalizada puede evitar cargas e intensidades de trabajo excesivas, sin adaptación o control individualizado que aumenten la posibilidad de lesiones.

Existen diferentes factores conductuales, sociales e inclusive ambientales que pueden influenciar el apego a un programa de ejercicio o acondicionamiento. Entre los más mencionados se encuentran la historia reciente de ejercicio, tabaquismo, niveles de estrés, apoyo de la familia del paciente, actitudes de la familia y el paciente hacia el ejercicio, actitud del entrenador y de los miembros del equipo de salud, e inclusive la actitud de los compañeros con los que se realiza el ejercicio. La barrera del tiempo puede ser importante en algunos grupos de la población. Finalmente el tipo de actividad, su frecuencia y el acceso a zonas de recreación también son factores determinantes. Todos los elementos que promueven o dificultan la posibilidad de que un paciente realice ejercicio junto con la actividad física habitual, deben evaluarse para poder definir el tipo y tiempo de ejercicio que se prescribirá.

Una vez establecidas las características de cada paciente, es necesario explorar la existencia de enfermedades o lesiones que se deban considerar para la prescripción. En antecedentes patológicos se debe de explorar la existencia de enfermedades de las articulaciones (osteoartritis, artritis reumatoide, fibromialgia). La presencia de artritis limita el uso de las articulaciones afectadas y provoca atrofia muscular. La existencia de cualquiera de estas alteraciones hace recomendable la evaluación del funcionamiento articular antes de prescribir ejercicio.

Historia clínica y exploración física

Patologías como la obesidad y la diabetes merecen especial atención al momento de la exploración física. Los obesos pueden presentar dolor articular al caminar o al estar de pie debido al exceso de peso. La actividad que se prescriba deberá adecuarse a estas condiciones. En el caso de los diabéticos tipo 2, puede existir pérdida de sensibilidad en las extremidades

dístaes, además de circulación deficiente. El principal objetivo de explorar su existencia es prevenir lesiones que promuevan el desarrollo complicaciones tales como el pie diabético. Durante la exploración, el médico deberá registrar cualquier indicio de alteraciones en el sistema músculo esquelético que puedan ser determinantes del tipo y frecuencia de ejercicio que se prescribirá al paciente con o sin las patologías mencionadas en el presente párrafo.

En el caso de adultos mayores además de explorar la existencia de alteraciones articulares y de alguno de los padecimientos mencionados anteriormente, se debe evaluar la presencia de sarcopenia o pérdida de masa muscular característica de esta etapa de la vida.

Durante el interrogatorio se pueden identificar aspectos de la historia familiar y personal que pueden ayudar a reconocer problemas psicosociales que impidan el aumento de la actividad física o la incorporación a un programa de ejercicio por el paciente. Hacer esta pregunta al paciente permite identificar las posibilidades de apoyo de la familia o de grupos sociales para realizar mayor actividad física o incorporar sea un programa de ejercicio.

Padecimientos como el asma pueden ser enfermedades limitantes de la actividad física, por lo que explorar su existencia debe formar parte del interrogatorio. Por otra parte es indispensable detectar anomalías de conducción, arritmias y problemas valvulares como estenosis aórtica. El dolor precordial durante el ejercicio puede ser indicador de enfermedad coronaria, la disnea, palpitaciones, hipertensión arterial y o la presencia de soplo, exigen una evaluación minuciosa. Las pruebas de esfuerzo suelen ser una herramienta útil para identificar el máximo esfuerzo del que es capaz el paciente

8

sin poner en riesgo su salud. Los electrocardiogramas acompañados de una exploración física adecuada también pueden ayudar identificar enfermedades del corazón que puedan ser limitantes de la actividad física de un paciente.

Se debe interrogar al paciente sobre la existencia de cefalea durante el ejercicio, ya que puede ser indicador de aneurisma cerebral. Molestias en miembros superiores o inferiores (disestesias) pueden indicar patologías de columna cervical o lumbar secundarias a traumatismo o hernia de disco. Lesiones como esguinces, desgarros, inflamación de articulaciones, fractura, luxación o tendinitis pueden ser recurrentes, por lo que también debe explorarse su existencia antes de realizar la prescripción de cualquier actividad.

Conclusiones

En este capítulo se han presentado algunos de los factores que influyen el apego a la prescripción de actividad física o ejercicio y que deben evaluarse por el personal de salud antes de realizar la prescripción. Es importante que el personal de salud considere la mayoría de ellas para que el paciente realice la actividad física o el ejercicio recomendado sin que se lastime y asegurando la adherencia a la prescripción por el mayor tiempo que sea posible. Idealmente el apego al programa de actividad física deberá considerarse a largo plazo, por lo que la evaluación de los factores que se han mencionado debe ser constante. Tal vez de esta forma se estimule un cambio de comportamiento y la mejoría de los estilos de vida de los pacientes con enfermedades crónicas.

Lecturas recomendadas

1. López AJ, Reyes DS, Castillo ML, Dávalos IA, González BJ. Reproducibilidad y sensibilidad de un cuestionario de actividad física en población mexicana. *Salud Pública Mex* 2001;43:306-312.
2. Ainsworth BE, et al. Compendium of physical activities: Classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exercise* 1993; 25:71-80.
3. Durstine L, Grandjean PW, Davis PG, Ferguson MA, Anderson NL, DuBose KD. Blood lipid and lipoprotein adaptation to exercise: a quantitative analysis. *Sports Med* 2001; 31:1033-62.
4. Castañeda C, Bolton C. Consideraciones y poblaciones especiales. "El negocio del ejercicio: fundamentos científicos y administrativos". México, D.F. Paradigma, 2000;9: 143-174.
5. Frusso R, Terrasa S. Guía práctica clínica para la evaluación del paciente que va a practicar deporte. Evidencia: actualización en la práctica ambulatoria 2006; 9(5): 148-52.
6. González JJ. La actividad física orientada a la promoción de la salud. *Escuela Abierta* 2004; 7: 73-96.
7. Sherwood NE, Jefferty RW. The behavioral determinants of exercise: implications for physical activity interventions. *Annu Rev Nutr* 2000; 20: 21-44.

Evaluación antropométrica

9

Campos-Nonato I, Barquera S, Hernández L,
Yunuen Y, Benitez S, Carrión C, Espinosa J, Villa L.

La evaluación antropométrica del paciente con dislipidemias permite identificar mediante técnicas sencillas a los sujetos en riesgo de padecer enfermedades cardiometabólicas. Los criterios utilizados para identificar el riesgo de presentarlas se basa en indicadores antropométricos como el índice de masa corporal o la circunferencia de cintura.

Índice de Masa corporal (IMC)

La prevalencia de las dislipidemias aumenta cuando se rebasa un IMC de 25. La frecuencia de estas anomalías es similar en casos con obesidad y sobrepeso; sin embargo, la severidad de las dislipidemias es mayor en la obesidad. Estos valores propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) pueden no ser aplicables en grupos étnicos no caucásicos.

Hace algunos años se propuso que el punto de corte óptimo de IMC en los mexicanos para predecir dislipidemias es de 25.2 a 26.6 kg/m² en hombres y mujeres, y que el riesgo de padecer otras comorbilidades como diabetes o hipertensión aumenta significativamente a partir de un IMC mayor a 22 kg/m² en ambos sexos.

Circunferencia de cintura

De acuerdo a la OMS se considera como un factor de riesgo tener un perímetro ≥ 102 cm en los hombres y 88 cm en las mujeres. Sin embargo, estos puntos son poco sensibles en sujetos no caucásicos. En población mexicana, una circunferencia de cintura mayor de 90 cm en hombres y 84 cm en mujeres se asocia a un aumento de 40% en la probabilidad de tener diabetes tipo 2 o hipertensión arterial.

En un estudio realizado en la Encuesta Nacional de salud del año 2000, Sánchez Castillo y colaboradores encontraron que para el caso de la circunferencia de cintura los puntos de corte para predecir la aparición de enfermedades crónicas son de 94 cm en hombres y 80 cm en mujeres.

Para hacer la determinación del IMC se requiere medir el peso corporal y la talla utilizando técnicas validadas para obtener mediciones precisas y confiables. A continuación se describen las técnicas de cada uno de estos indicadores antropométricos.

Peso corporal

La medición del peso corporal es la determinación antropométrica más común y se debe realizar en una báscula colocada en una superficie plana, horizontal y firme. Antes de iniciar, es

necesario comprobar el adecuado funcionamiento de la báscula y su exactitud, mediante el uso de pesas previamente taradas (si la báscula es de palanca y plataforma). Se debe verificar que la báscula marque cero antes de iniciar cualquier procedimiento. Posteriormente, se coloca al paciente de pie en la balanza de la plataforma y se le debe indicar que se ponga parado frente al medidor sin moverse, erguido con hombros abajo, los talones juntos y con las puntas separadas, distribuyendo el peso de manera uniforme entre las dos piernas (se recomienda que se pese en ropa interior ligera sin zapatos). Se debe verificar que los brazos del paciente estén hacia los costados y holgados, sin ejercer presión. Verificar que la cabeza esté firme y mantenga la vista al frente en un punto fijo, evitando que el paciente se mueva para evitar oscilaciones en la lectura del peso. Después de este procedimiento se debe hacer la lectura anotando en el registro el peso en kilos y gramos.

Talla

Para realizar la medición de talla, se necesita una estadímetro que deslice su regla en el eje vertical y que contacte con el vértice del cráneo. El paciente debe permanecer descalzo ó con calcetines delgados, así como ropa interior ligera para verificar la postura corporal. Una vez parado sobre una superficie plana, se debe distribuir de manera uniforme el peso en las dos piernas, colocando los talones juntos, la cabeza en posición en la que la visión quede perpendicular al cuerpo y los brazos colgando de manera ligera. Es importante mencionar que tanto la cabeza, espalda, glúteos y talones, deben estar pegados en la regla vertical. Posteriormente se debe pedir al paciente que haga una inhalación profunda y que mantenga una posición erguida. Se deslizará la cabecera horizontal hasta el vértice del cráneo y se ejercerá una presión suficiente como para comprimir ligeramente el cuello.

9

Técnica para la medición de los perímetros de Cintura y Cadera

La circunferencia de la cintura es un indicador que se utiliza para evaluar la cantidad de grasa abdominal. El exceso de grasa corporal abdominal al no estar en proporción a la grasa corporal total, se considera como un factor de riesgo para presentar dislipidemias. Pese a que es una medición sumamente sencilla es un buen indicador de la cantidad de grasa intra-abdominal.

Esta medición se realiza con el sujeto de frente, en posición de firmes y dejando desnuda la parte del abdomen. El individuo debe estar de pie con los pies juntos y el abdomen relajado, los brazos a los lados y el peso repartido en forma equitativa entre ambos pies. Localizar la cintura o la parte más estrecha del tronco, no siempre es evidente, sobretodo cuando se evalúa a pacientes con dislipidemias que suelen tener sobrepeso u obesidad, por ello, se determina la cintura como la circunferencia mas estrecha entre la cresta superior de la fosa ilíaca y el borde subcostal de la última costilla. (Figura 1). En esta zona se coloca la cinta, la cual no debe hacer presión sobre la piel y se procede a realizar la medición. Se recomienda que el sujeto esté en ayuno para realizar dicha técnica. La medición se aproxima a centímetros.

Algunos clínicos suelen tomar la circunferencia de la cadera y contrastarlo con la circunferencia de cintura para obtener la relación de ambos. En este capítulo no se aconseja realizar dicha medición ya que se ha documentado que la relación cintura cadera no siempre es un buen indicador de riesgo para presentar dislipidemias o enfermedades cardiometabólicas. La correcta medición de la circunferencia de cintura es un buen indicador antropométrico de grasa intra-abdominal por si solo, así como de grasa visceral.

Figura 1
Lugar para medir la cintura



Circunferencia de cintura

Medición de pliegues subcutáneos (PSC)

La medición de los PSC permite estimar el porcentaje de grasa corporal. Este método es accesible, fácil de realizar, tiene gran aceptación y un bajo costo; sin embargo, es un método que requiere evaluadores capacitados. La medición del espesor cutáneo es un método de gran validez cuando la técnica aplicada es correcta y el personal encargado de realizarla es estandarizado previamente.

El instrumento de medición de los PSC es el plicómetro; con él es posible cuantificar el espesor del tejido subcutáneo y calcular la grasa corporal total. Los plicómetros más recomendables y utilizados en la investigación son el Lange, el Harpenden y el Holdtaint, que ejercen una presión uniforme sobre el panículo adiposo. Se considera que los mejores sitios para calcular la adiposidad corporal son el bíceps (pliegue bicipital), el punto medio del tríceps (pliegue tricípital), el área inferior al omóplato (pliegue subescapular), la región superior de la cresta iliaca (pliegue suprailiaco) y la parte media anterior del muslo (pliegue de cuadríceps). (Figura 2).

Es de suma importancia la estandarización del personal que realiza dichas mediciones así como el tipo de plicómetro a

emplear, ya que al igual que la circunferencia de cintura estas mediciones pueden complicarse debido a que el paciente con dislipidemias suele presentar obesidad.

Técnica para la medición de pliegues subcutáneos

Para medir los PSC es importante considerar como referencia el punto medio entre dos estructuras anatómicas (por ejemplo el acromion y el olécranon en el PSC tricípital). Para ello, se requiere de una cinta métrica que indique con precisión el punto medio entre las dos estructuras anatómicas que se utilizarán para la medición. Se considera que no existen diferencias importantes en la distribución de grasa entre un lado y el otro del cuerpo; sin embargo, se utiliza como referencia el lado derecho. Una vez que se localiza el sitio a medir, se toma el PSC

Figura 2
Localización para medir pliegues subcutáneos

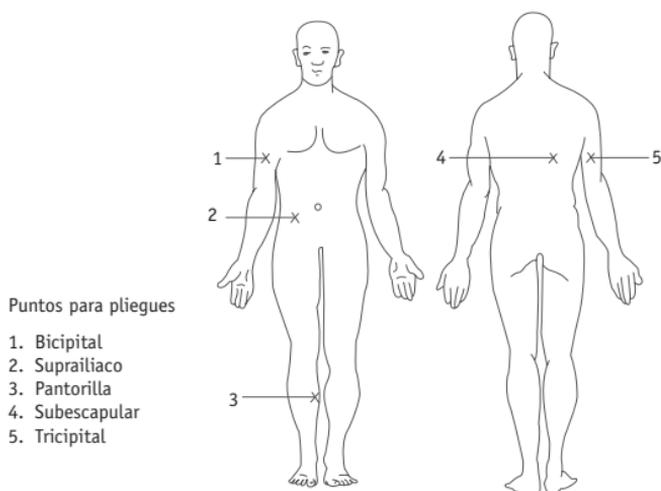
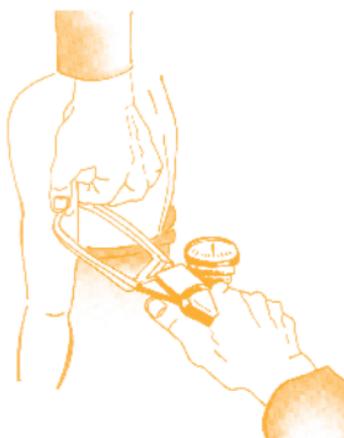


Figura 3
Utilización del plicómetro



con los dedos pulgar e índice y se levanta perpendicularmente un centímetro por encima del lugar de origen, cuidando de no soltarlo para evitar falsos valores. (Figura3).

Si la diferencia es mayor a un milímetro respecto a la primera medición, entonces se determina una tercera para calcular el promedio, que servirá como registro final. A continuación se describe la técnica para medir los pliegues que se utilizan con mayor frecuencia. En todos los casos de la medición de pliegues, el individuo debe permanecer de pie, con los pies juntos y los brazos colgando libremente a los lados del cuerpo.

Pliegue tricipital

1. Con el brazo flexionado a 90° , se localiza el punto medio entre el acromion y el olécranon y se toma el pliegue cutáneo con los dedos índice y pulgar en forma vertical al músculo tríceps.
2. Se toma el plicómetro con la mano derecha y se coloca sobre el pliegue uno o dos centímetros por debajo de

los dedos, con una profundidad de un centímetro para obtener el grosor del pliegue (Figura 4).

3. Se suelta lentamente el gatillo del plicómetro hasta que ejerce su máxima presión durante cuatro segundos, y se registra el valor.
4. Se repite la medición y, si la diferencia entre ambas es mayor a un milímetro, se realiza una tercera para obtener el promedio.

Pliegue bicipital

1. Se acomoda al paciente en decúbito supino con las palmas de las manos colocadas ventralmente.
2. Se localiza el punto medio del músculo bíceps y se toma en forma perpendicular el pliegue cutáneo con los dedos pulgar e índice.
3. Se toma el plicómetro con la mano derecha y se coloca sobre el pliegue, uno o dos centímetros por debajo de los dedos para obtener el grosor cutáneo.
4. Se repiten los pasos 3 y 4 del cálculo del pliegue tricipital.

Pliegue subescapular

1. Se coloca al paciente en decúbito supino o prono.
2. Se localiza el punto medio debajo del omóplato y se toma verticalmente con los dedos pulgar e índice el borde vertebral en el músculo, justo debajo del ángulo subescapular inferior.
3. Se toma el plicómetro con la mano derecha y se coloca sobre el pliegue uno o dos centímetros por debajo de los dedos para obtener el grosor cutáneo.
4. Se repiten los pasos 3 y 4 del cálculo del pliegue tricipital.

Pliegue suprailaco

Existen dos variantes: la anterior y la media axilar. Para ambas deben seguirse los pasos 1, 3 y 4, en tanto que el paso 2 depende del tipo de variante que desee realizarse.

1. Se coloca al paciente en decúbito supino con los brazos ligeramente separados.
2. Anterior. Se localiza el punto central en la línea medio clavicular por arriba del límite imaginario de la cresta iliaca. Media axilar. Se localiza el área posterior a la línea medio axilar por arriba del límite de la cresta iliaca.
3. Se toma el pliómetro con la mano derecha y se coloca sobre el pliegue uno o dos centímetros por debajo de los dedos para obtener el grosor cutáneo (el ángulo de dirección es de aproximadamente 45°).
4. Se repiten los pasos 3 y 4 del cálculo del pliegue tricipital. En la evaluación de los PSC, hay que considerar que este método parte del principio de que la distribución de grasa es uniforme en todo el cuerpo, el tejido adiposo subcutáneo es constante, la retractilidad de la piel es igual en todas partes y el porcentaje de grasa se mantiene constante respecto al agua.

En la medición de los PSC los valores obtenidos se utilizan de distinta forma para calcular la grasa corporal total (GCT); pero es común emplearlos como índices individuales de referencia, como sumatoria de varios pliegues, como parte del cálculo de ecuaciones o simplemente como valores que se comparan con cuadros específicos para un determinado grupo poblacional. Se han propuesto varias fórmulas para calcular la GCT, aunque las más conocidas son la de Jackson y Pollock (que determinan el porcentaje de grasa a partir de la densidad corporal) y la de Durnin y Womersley (que utiliza el logaritmo

Tabla 1

Cálculo de grasa corporal por pliegues cutáneos a partir de la ecuación de Durnin y Womersley

Pliegues cutáneos*	Hombres (edad en años)			Mujeres (edad en años)		
	mm	30-39	40-49	50+	30-39	40-49
15	-	-	-	-	-	-
20	12.2	12.2	12.6	17.0	19.8	21.4
25	14.2	15.0	15.6	19.4	22.2	24.0
30	16.2	17.7	18.6	21.8	24.5	26.6
35	17.7	19.6	20.8	23.7	26.4	28.5
40	19.2	21.4	22.9	25.5	28.2	30.3
45	20.4	23.0	24.7	26.9	29.6	31.9
50	21.5	24.6	26.5	28.2	31.0	33.4
55	22.5	25.9	27.9	29.4	32.1	34.6
60	23.5	27.1	29.2	30.6	33.2	35.7
65	24.3	28.2	30.4	31.6	34.1	36.7
70	25.1	29.3	31.6	32.5	35.0	37.7
75	25.9	30.3	32.7	33.4	35.9	38.7
80	26.6	31.2	33.8	34.3	36.7	39.6
85	27.2	32.1	34.8	35.1	37.5	40.4
90	27.8	33.0	35.8	35.8	38.3	41.2
95	28.4	33.7	36.6	36.5	39.0	41.9
100	29.0	34.4	37.4	37.2	39.7	42.6
105	29.6	35.1	38.2	37.9	40.4	43.3
110	30.1	35.8	39.0	38.6	41.0	43.9
115	30.6	36.4	39.7	39.1	41.5	44.5
120	31.1	37.0	40.4	39.6	42.0	45.1
125	31.5	37.6	41.1	40.1	42.5	45.7
130	31.9	38.2	41.8	40.6	43.0	46.2
135	32.3	38.7	42.4	41.1	43.5	46.7
140	32.7	39.2	43.0	41.6	44.0	47.2
145	33.1	39.7	43.6	42.1	44.5	47.7
150	33.5	40.2	44.1	42.6	45.0	48.2
155	33.9	40.7	44.6	43.1	45.4	48.7
160	34.3	41.2	45.1	43.6	45.8	49.2
165	34.6	41.6	45.6	44.0	46.2	49.6
170	34.8	42.0	46.1	44.4	46.6	50.0
175	-	-	-	44.8	47.0	50.4

* Calculado con la sumatoria de los pliegues bicipital, tricipital, subescapular y suprailíaco

de la sumatoria de los pliegues cutáneos bicipital, tricipital, subescapular y suprailiaco). (Tabla 1).

*Ecuación de Durnin y Womersley
para determinar la densidad corporal*

Hombres: Densidad (g/cm³) = 1.1765 - 0.744 log PSC

Mujeres: Densidad (g/cm³) = 1.1567 - 0.717 log PSC

donde:

PSC es la sumatoria de los pliegues cutáneos bicipital, tricipital, subescapular y suprailiaco.

Debido a que en algunos casos la medición de pliegues cutáneos puede resultar complicada por el excesivo espesor de grasa en algunas partes del cuerpo o por carecer de tiempo para resolver las ecuaciones, existen cuadros que evitan la toma de numerosas mediciones o el cálculo de logaritmos. La Tabla 1 nos permite obtener el porcentaje de grasa corporal al correlacionar la sumatoria de los PSC bicipital, tricipital, subescapular y suprailiaco, con la edad y el sexo del paciente.

Lecturas recomendadas:

- Report of a WHO Expert Committee. Physical Status: The use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO Technical report series 1995.
- Lim SC, Tai ES, Tan BY, Chew SK, Tan CE. Cardiovascular risk profile in individuals with borderline glycemia. The effect of the 1997 American Diabetes Association diagnostic criteria and the 1998. World Health Organization Provisional Report. Diabetes Care 2000; 23: 278-82.
- During JV and Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. Br J Nutr 1974; 32-77.

Evaluación de la motivación y adherencia

10

Barrigüete-Meléndez JA, Aguilar Salinas C , Barquera S,
Pérez A, Lara A, Hernández Ávila M y Córdova Villalobos JA

La pobre adherencia al tratamiento en las "enfermedades crónicas como las dislipidemias" es un problema mundial de sorprendente magnitud, llegando a ser de un 50% en países desarrollados y de un 25% en países con menor desarrollo.

El impacto de la pobre adherencia crece semejante a la carga de las enfermedades crónicas en todo el mundo, que junto con las enfermedades mentales, el SIDA y la Tb, representan el 54% del peso de todas las enfermedades, y superarán el 65% en el 2020, siendo la población con escasos recursos la mayormente afectada.

Por otro lado, *los pacientes necesitan que el profesional de salud que los atiende, los apoye y no los regañe o se burle*

de ellos, y no sólo desarrollar la vigilancia sino la observación de sus conductas, sin lo cual se dificulta la comunicación y la confianza para que pregunten.

La adherencia es influida simultáneamente por múltiples factores que pueden ser “barreras” o “facilitadores”: factores sociales y económicos, sistema de salud, características de la enfermedad, tipo de tratamiento de la enfermedad, características personales; muchos de los cuales, mejoran la adherencia con tan sólo identificarlos y resolverlos.

¿Qué es la motivación al tratamiento? y ¿Por qué es importante para la adherencia?

Una de las mayores dificultades para el tratamiento, no es sólo su baja conciencia de enfermedad, sino que, aún cuando la reconozcan, existe una falta de implicación proporcional a la gravedad de su situación, es muy frecuente que pacientes *nieguen su enfermedad*. A diferencia de otros trastornos, las Enfermedades Crónicas no Transmisibles (ECNT), tienen un ‘valor’ en su forma de vivir, son maneras de conducirse en la vida, de aquí su dificultad para modificarlas.

La *resistencia* al tratamiento y los *abandonos* son frecuentes y expresan directa o indirectamente la intensa ambivalencia para el cambio de hábitos y conductas, lo que explica la resistencia a las indicaciones terapéuticas, abandonos prematuros, la actitud desafiante o el auto-boicot. Por lo tanto, uno de los retos mayores en el manejo de los pacientes es **“implicarlos en el proceso de cambio”**.

Conocer este proceso y establecer un encuadre terapéutico, estimulando al paciente a que adopte una actitud de *“participación activa”* puede ser de gran relevancia en el tratamiento.

La actitud de resistencia, de ambivalencia ante el tratamiento, sugiere similitudes con los pacientes que presentan

gran dependencia a sus conductas. Prochaska lo desarrollo para pacientes alcohólicos, y fue replanteado incluyendo la conducta alimentaria por el equipo de Beato, y propone la importancia de un sexto estado de cambio el de “la recaída”. Los estadios de cambio explican la ubicación del paciente en el proceso de mudar a otra conducta, cambio voluntario y plantea asociarse a las estrategias explícitas o implícitas (procesos del cambio) para moverse en las diferentes fases del cambio, comprende tres dimensiones: **I.** Estados de cambio; **II.** Procesos del cambio; **III.** Niveles del cambio.

Estados de cambio. Cuando escuchamos el tema de motivación, con frecuencia se piensa en plantearle a paciente que le “eche ganas”, pero no se trata de eso, sino de conocer qué tantas ganas tiene de cambiar.

Los pacientes asisten a consulta en su mayoría para que el médico le resuelva su problema, con frecuencia urgente, y que no tenga mucho que hacer, y no tener que volver a preocuparse nunca más en la vida, se trata de un modelo bio-medico para enfermedad aguda.

Hoy nos queda claro que para motivar al cambio lo primero es conocer en qué estado de cambio frente a su enfermedad crónica se encuentra nuestro paciente, y que además, esté consciente desde el no querer hacer cambio alguno, hasta el querer hacerlo, todo esto es información útil y es parte de la consulta médica. Es decir que no se da de baja a quien no quiere cambiar hábitos, ya que si lo pudiese hacer solo, no acudiría a consulta, y mucho menos se le puede llamar la atención o amonazarlo por lo mismo, se tiene que explicar y alertarlo dado su nivel bajo de ganas de cambiar, por ejemplo: “Señor, al día de hoy, Usted no quiere cambiar y todo pretexto será bueno para abandonar el tratamiento, tenemos que estar alerta”, y habrá que señalarle con ejemplos lo que le ha pasado en otras ocasiones y por qué hoy su enfermedad es “crónica”.

En la Tabla 1. Se presentan las 6 etapas de cambio, secuencia necesaria para la modificación de conductas en un tratamiento médico a largo plazo, en donde la adherencia al tratamiento será en la medida que se sabe, donde anda el paciente y a donde queremos ir, paso a paso, y poco a poco, y sí a largo plazo.

Tabla 1
Estados de cambio

6 Estados de cambio

	Definición
Pre-contemplación	No acepta que tengan un problema o que tengan que cambiar su "conducta prolema"
Contemplación	Sabe que tienen un problema pero aún no han decidido cambios
Decisión	Tienen la decisión de cambiar en un futuro sus conductas, pero aún no han iniciado los cambios
Acción	Los sujetos comienzn a modificar sus hábitos
Mantenimiento	Se consiguen y mantienen los cambios y las intervenciones se orientan fundamentalmente a mantenerlos
Recaída	Alertan hasta que se consiga la fase de mantenimiento estable

MC Connaughy, E.A., Prochaska, J. O., Velicer, W.F. (1983). Stages of change in psychotherapy

Los **Procesos del cambio** son:

1. *Autoconciencia*, esfuerzos para buscar nueva información y ganar comprensión y retroalimentación sobre su problema
2. *Contra-condicionamiento*, sustitución de la conducta problema por otras alternativas más adecuadas

3. *Auto-reevaluación*, evaluación del propio sujeto desde el punto de vista emocional y cognitivo sobre valores relacionados con el problema
4. *Auto-liberación*, elección y compromiso con el cambio de la conducta problema, incluyendo la creencia en la capacidad de cambio
5. *Control de Estímulos*, control de situaciones y otras causas que evitan la conducta problema
6. *Manejo del Refuerzo*, auto-recompensarse o recibir recompensas por hacer cambios
7. *Relaciones de Ayuda*, creer, aceptar y utilizar el apoyo de otros que le cuidan durante los intentos de cambiar la conducta problema
8. *Alivio Dramático*, experimenta y expresa sentimientos acerca de la conducta problema y posibles soluciones
9. *Reevaluación Ambiental*, consideración y evaluación de ¿cómo la conducta problema afecta a su medio físico y social?
10. *Liberación Social*, conciencia, accesibilidad y aceptación de estilos de vida alternativos, libres del problema.

Niveles del cambio

1. *Síntomas/problemas situacionales;*
2. *Cogniciones mal adaptativas;*
3. *Conflictos interpersonales;*
4. Conflictos del sistema familiar
5. *Conflictos internos.* Importante a conocer por los responsables del manejo emocional.

Schmidt & Treasure, proponen que el objeto de la adherencia terapéutica es trabajar para el cambio: **1.** Buscando que se desarrolle la motivación intrínseca al cambio, no la imposición para el mismo. **2.** Desarrollar la discrepancia existente entre

la conducta actual y los objetivos de cambio, entre concepto de sí-mismo y conducta. **3.** Expresar empatía y aceptación al seleccionar la escucha reflexiva. **4.** Apoyar la “self-efficacy”, esperanza y optimismo. **5.** Mejorar la “auto-estima”. **6.** Estar lista para el cambio es el producto del trabajo de la paciente y el terapeuta. **7.** La relación terapéutica debe ser de colaboración.

Sánchez y Miller sugieren varios puntos para facilitar la adherencia, con el acrónimo en inglés de “**FRAMES**” (marcos):

“**Feed-back**”: retroalimentación personal a la paciente sobre su situación actual. “**Responsability**”: Enfatizar la libertad de la elección individual, “a ti te toca decidir cambiar o no, con el apoyo respetuoso de nuestro equipo”.

“**Advice**”: Recomendación clara o sugerencia sobre la necesidad de cambio de manera que cuente con el apoyo y concertado, no de manera autoritaria o sumisa. “**Menu**”. Variedad de opciones y soluciones adecuadas a la paciente y su familia. “**Empathy**”. Estilo de consulta que sea empático, reflexivo, afectivo y de soporte para la conciencia y el cambio.

“**Self-efficacy**”: Estilo que refuerza la expectación al cambio.

Desarrollo de Competencias en el Médico y en el y la Paciente, para el Tratamiento a Largo Plazo

El enfoque clínico para el manejo y la prevención de las enfermedades crónicas como las dislipidemias, debe buscar el desarrollar las competencias en el médico, pero también en el paciente, con el objeto de fundar una relación basada en el auto-cuidado y en la auto-efectividad, principales nutrientes de la auto-estima. Las competencias se irán desarrollando, a través de tres ejes, el de conocer, hacer y evaluar, que tendrán su complemento respectivo

en el riesgo, alerta y camino saludable, así como los diferentes niveles de momentos de motivación.

Competencias: lo Transversal

Señalamos (Figura 1) una secuencia **transversal**, y otra longitudinal para el desarrollo de las competencias, para el manejo a largo plazo, mismo que refuerza la secuencia natural del aprendizaje clínico que por siglos ha dado mejores resultados.

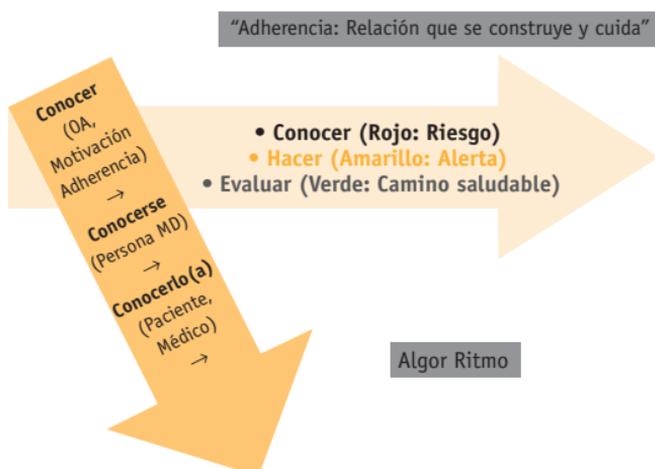
Conocer, tener información actualizada y basada en la evidencia científica; la experiencia clínica, y que incluya las expectativas y satisfacción de nuestro(a) paciente.

Conocerme, todo conocimiento es una invitación para conocernos un poco más, y no solo ver los límites de los conceptos, sino de nuestro entendimiento y sobretodo constatar lo difícil que es cambiar, y reconocer en nuestro paciente un luchador en potencia, un buscador del cambio. Y poder:

Conocerlo o Conocerla, premisa para una buena relación médico-paciente.

Figura 1

Motivación y adherencia al tratamiento a largo plazo



La secuencia complementaria longitudinal es: *Conocer-Hacer-Evaluar*, que inicia igualmente en el Conocimiento, pero esta vez se dirige a la acción clínica a través de la participación activa: el preguntar, la plataforma de la exploración y de la apropiación de conocimiento y del auto-cuidado. Posteriormente, el Hacer irá afinando el tratamiento gracias al Evaluar, ambas acciones conjuntas dentro de la relación médico-paciente. Y que es el eje, el centro de nuestro Algoritmo. (Tabla 1).

El Conocer, no es suficiente para modificar nuestros hábitos, por eso lo situamos en la zona de riesgo, dado que se trata de un programa para pacientes que padecen una o varias enfermedades crónicas, en donde las dislipidemias destacan, por silenciosas y por ende peligrosas. Por lo que estaremos en zona

Tabla 1

Comunicación Médico-Paciente: I. Antes del tratamiento,

	Paciente	Médico
	Que entienda su padecimiento. Pregunte y actúe en beneficio de su salud	Comunicación. Clara y fácil de entender
Momento del tratamiento		
Antes del tratamiento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Poco diálogo y comunicación con el médico y equipo clínico. 2. No hace preguntas. 3. Le da vergüenza y pena su condición (física y/o emocional) 4. Expectativas irreales del cambio: pérdida de peso y actividad física. 5. Atribuye mayor importancia al tratamiento de los síntomas, que al cambio de conductas asociadas a la obesidad y riesgo cardiometabólico. 6. Reacción a medicamento nuevo o a más medicamentos. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ayuda al paciente a que reflexione sobre la importancia de los cuidados a largo plazo y su condición actual. 2. Educación a paciente sobre la obesidad y riesgo cardiometabólico. 3. Identifica a los pacientes adecuados, que les interesa el tratamiento a largo plazo, discutir posible tratamiento y momento adecuado.
	Preguntas: cuidados a largo plazo, tratamiento, medicamento, efectos secundarios.	

(i) Barriguete, Aguilar, Pérez, Lara, García, Rojo, Beato *et al*s 2007

Roja = Riesgo, en nuestra experiencia, nos llevará alrededor de un mes el poder superarla.

A los pacientes que inician el tratamiento a largo plazo, por un tratamiento crónico como el de las dislipidemias, les toma tiempo implementar acciones y posteriormente cambio de conductas. Recordemos que la mayoría de nuestros pacientes asisten a consulta para que se les resuelva un problema, pero no para cambiar. Por lo que su estado mental de cambio es muy bajo, de ahí que la motivación debe de apoyarse en la forma que visualiza el paciente su “estado de salud”, y no basándonos solamente en el nuestro.

La motivación no se reduce al apoyar al paciente para que cambie, sino que se inicia con el “conocer” sus posibilidades de cambio: qué tanto puede cambiar y se ha hecho a la idea de que su condición actual es el resultado de muchos años de conducirse de una manera tal, que hoy ya es una forma de ser y los cambios implican modificarla en cierta forma.

Es importante conocer desde donde piensan su “estado de salud” nuestros pacientes, ya que si somos nosotros, el médico, o la familia, los más interesados en su salud, difícilmente nuestro paciente podrá tener un interés a largo plazo, debido a que no presentará la motivación para eso. Debemos dejar que el o la paciente sea el más interesado y que marque los tiempos y el grado de intención y que tan involucrado está. Hay tres momentos importantes: **1.** antes de iniciar el tratamiento, **2.** discusión acerca del tratamiento y **3.** prescripción del tratamiento.

Lecturas recomendadas

- Leventhal H, Leventhal E, Cameron L. Representations, procedures and affect in illness self-regulation: A perceptual cognitive model. En: Baum A eds. "Handbook of health psychology". Mahwah NJ 2001;19-47.
- WHO. Adherence to long-term therapies. Evidence for action WHO. 2003 P XIII Rodríguez Cano T & Beato Fernández L. Attitudes toward change and treatment outcome in ED. Eating Weight Dis 2005;10:1.
- Prochaska J, Diclemente C, Norcross J. In search of how people change: Applications to addictive behaviors. American Psychology 1992;47:1102-1114.
- Leventhal H, Cameron L. Behavioral theories and the problem of compliance. Patient Education and Counseling 1987; 10: 117-138.



tercera parte

tratamiento



Aspectos básicos para elaborar un plan alimentario saludable en el tratamiento de las dislipidemias

11

Juan Espinosa, Laura Villa, Simón Barquera,
Ismael Campos, Citlali Carrión

El desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles y los desordenes metabólicos, como las dislipidemias, está relacionado estrechamente con la dieta y el sedentarismo.

El desorden en el metabolismo de los lípidos llamado “Dislipidemias” está asociado a la obesidad debido a un proceso donde existe una sobre ingesta de energía, comparado con el gasto corporal diario de un individuo (sedentarismo).

Actualmente hay suficiente evidencia que demuestra que la dieta es uno de los factores más importantes en el tratamiento de la obesidad y las dislipidemias. Por tal motivo

el presente capítulo, abordará aspectos básicos para diseñar un plan alimentario adecuado y saludable.

La alimentación para pacientes con dislipidemias

Existen retos para lograr que una persona logre una alimentación saludable, debido a las condiciones que influyen como: creencias, religión, cultura, localidad, nivel socioeconómico, etc. Por ello, creemos que los factores más importantes para hacer que nuestros pacientes se acerquen a una dieta saludable, son: el convencimiento, la promoción continua y sobretodo el consenso.

La principal característica de una alimentación apropiada para las dislipidemias es que sea balanceada, así logramos que los sustratos de energía (hidratos de carbono, grasas y proteínas) hagan sinergia, para llevar a cabo los procesos celulares compatibles con un control metabólico óptimo.

Sustratos de energía

De manera general, recordemos los siguientes conceptos básicos para facilitar la planeación de una buena alimentación en el paciente con dislipidemias:

Grasa

Uno de los sustratos relacionado directamente con los niveles de lipoproteínas en sangre, es la grasa que proviene de la dieta; por cada 25 mg de colesterol que contiene un alimento, puede incrementar en promedio 1 mg de colesterol en sangre.

Las grasas están compuestas de ácidos grasos; pueden ser saturadas, mono-insaturadas y poli-insaturadas. Las características y sus efectos se estudian a fondo en el capítulo 12.

Ácidos grasos saturados

Desde el siglo pasado se ha observado la relación entre, el consumo de grasas saturadas en la dieta y los niveles de lípidos plasmáticos, confirmando una relación directa entre, el mayor consumo de grasas saturadas y niveles plasmáticos de colesterol LDL. Cuando no hay una ingesta habitual de grasas saturadas nuestro organismo las sintetiza a partir de los hidratos de carbono. Las grasas saturadas provienen principalmente de grasas de origen animal.

Ácidos grasos insaturados

A diferencia de las grasas saturadas, los átomos de carbono de este tipo de grasas suelen estar ausentes de átomos de hidrogeno; son líquidas a temperatura ambiente y pueden contribuir en la disminución de los niveles séricos de colesterol. Se subdividen en: ácidos grasos mono-insaturados- y poli-insaturados.

Ácidos grasos poli-insaturados

Esos ácidos grasos tienen la capacidad de disminuir los niveles de colesterol total y colesterol LDL. Reemplazar grasa saturada por grasa poli-insaturada en la dieta puede asociarse a un menor riesgo de diabetes tipo 2, debido a que aumentan la sensibilidad a la insulina.

Los ácidos grasos poli-insaturados, como el ácido linoleico y linolénico, disminuyen los niveles de: colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, por lo que se les adjudica el nombre de protectores cardiovasculares. Estos ácidos grasos no pueden ser sintetizados por el humano, así que es necesario asegurar que los contenga la dieta. Los alimentos que los contienen son: el pescado, las nueces, los granos integrales y los aceites de canola, girasol, soja y maíz.

Ácidos grasos mono-insaturados

De la misma forma que los ácidos linoleico y linolénico, las grasas mono-insaturadas tienen una característica similar y además, están asociadas al incremento de niveles de colesterol HDL en sangre, ya que disminuyen la oxidación de colesterol LDL.

Hidratos de carbono

Los hidratos de carbono simples se encuentra en alimentos como: el pan, arroz, pastas y azúcar; este tipo de hidratos de carbono, a diferencia de la fibra, estimulan la síntesis hepática de triglicéridos, por tal motivo deben usarse con reserva.

Fibra

La fibra es un hidrato de carbono de tipo polisacárido, que no puede ser digerido por el intestino humano. El consumo de fibra dificulta la formación de las micelas mixtas, por lo que interfiere en la absorción intestinal de grasas y colesterol. Se encuentra principalmente en las verduras y hortalizas (sobre todo si están crudas, como en las ensaladas), las leguminosas (frijoles negros, blancos, lentejas, garbanzos), cereales integrales y las frutas. Los cereales aportan cantidades importantes de fibra, otorgan saciedad y pueden ser buena estrategia en

contra del estreñimiento. La recomendación de ingesta diaria de fibra es de 25 a 30 gramos.

Diseño del plan alimentario para el paciente con dislipidemias

Como se mencionó al principio, el presente capítulo se ha elaborado con el objetivo dar las pautas básicas para la elaboración de planes alimentarios útiles en el tratamiento de las dislipidemias. Con los siguientes 3 procedimientos es posible hacer diversos planes alimentarios, en el procedimiento A se eligen los alimentos, en el B se elige la cantidad de energía y en el C se toma un plan alimentario ejemplo para hacer otros diferentes.

- A) Elegir alimentos que hagan sinergia con el tratamiento farmacológico (si es el caso). Los alimentos que proponemos están divididos en: cereales, leguminosas, verduras, frutas, productos de origen animal, leche y lípidos. Es importante mencionar que todos los alimentos fueron estrictamente seleccionados para diseñar diversos planes alimentarios, con la certeza de que son adecuados y contribuirán de manera positiva, en el tratamiento de las dislipidemias debido a su alto aporte de fibra y bajo índice glicémico. En el caso de los lípidos y los productos de origen animal, por su bajo aporte de colesterol, ácidos grasos saturados y por tener un alto aporte de mono y poli- insaturados (Tabla 1a – 1g).
- B) Elegir la cantidad de energía para el plan alimentario (en la Tabla 2 se muestran diversas distribuciones). Una vez elegida la cantidad de energía y con base en los alimentos de las tablas anteriores (1a-1g), podemos orientar al paciente para que elabore diversas opciones de menús

Tabla 1a.

Cereales con alto contenido de fibra y bajo índice glicémico

Cereales	Tamaño de porción	Energía (kcal)	Fibra (g)
Salvado de trigo (All Bran)	6 cdas	48	9.6
Cereal de salvado de trigo y maíz	1/3 taza	40	8.6
Palomitas naturales	3 tazas	84	4.2
Avena en hojuela	½ taza	49	3.1
Hojuelas de trigo integral con pasas	½ taza	65	2.7
Papa	1 pieza	77	2.3
Pan de centeno	1 rebanada	83	1.9
Pan integral	1 rebanada	69	1.9
Arroz integral cocido	½ taza	90	1.4
Tortilla de maíz	1 pieza	64	0.6

Tabla 1b.

Verduras con alto contenido de fibra y bajo índice glicémico

Verduras	Tamaño de porción	Energía (kcal)	Fibra (g)	Índice glicémico
Chayote cocido	1 taza	16	3.6	10
Espinaca cruda	2 tazas	24	3.2	n/e*
Nopales	1 taza	22	3.0	10
Champiñón cocido	¾ taza	28	2.8	10
Brócoli cocido	½ taza	26	2.8	10
Calabacita cruda	1 ½ taza	18	2.5	10
Col morada	2 tazas	37	2.5	10
Coliflor cocida	½ taza	14	1.7	10
Lechuga	2 tazas	11	1.6	10
Calabaza cocida	½ taza	18	1.3	n/e
Jitomate	1 pieza	22	1.2	38
Cebolla	¼ taza	20	0.7	10

*No especificado

Tabla 1c.

Frutas con alto contenido de fibra y bajo índice glicémico

Frutas	Tamaño de porción	Energía (kcal)	Fibra (g)	Índice glicémico
Cereza	3 piezas	68	2.2	22
Ciruela	3 piezas	52	1.4	24
Durazno	2 piezas	65	2.9	28
Pera	½ pieza	39	1.6	33
Guayaba	3 piezas	63	6.9	35
Manzana	1 pieza	62	2.8	36
Naranja	2 piezas	71	3.0	43
Kiwi	1 ½ piezas	68	3.8	52
Papaya	1 taza	54	1.6	55

Tabla 1d.

Productos de Origen Animal con bajo aporte de colesterol

Productos de origen animal	Tamaño de porción	Energía (kcal)	Colesterol (g)
Clara de huevo	2 piezas	34	0
Mojarra	1/3 pieza	39	0
Queso panela	45g	65	0
Atún en agua	¼ lata	34	9
Pechuga de pavo ahumado	2 rebanadas	37	17
Milanesa de res	40g	44	18
Bistec de res	40g	44	18
Chambarete de res	40g	52	18
Filete de res	40g	44	18
Jamón de pavo	3 rebanadas	51	22
Milanesa de pollo	40g	45	23
Pechuga de pollo s/piel	1/4 pieza	44	23

Tabla 1e.

Leguminosas con alto contenido de fibra y bajo índice glicémico

Leguminosas	Tamaño de porción	Energía (kcal)	Fibra (g)	Índice glicémico
Alberjon cocido	½ taza	118	8.2	30
Lenteja cocida	½ taza	125	7.8	29
Alubia cocida	½ taza	149	6.3	38
Garbanzo	½ taza	123	6.2	36
Frijol cocido	½ taza	108	1.5	48

Tabla 1f.

Leche y yogurt recomendable por su bajo índice glicémico

Leche	Tamaño de porción	Energía (kcal)	Índice glicémico
Leche descremada	1 taza	86	32
Yogurt Light	¾ taza	103	14

Tabla 1g.

Lípidos con bajo aporte de ácidos grasos saturados y alto aporte de poli y mono- insaturados

Lípidos	Tamaño de porción	Energía (kcal)	AG saturados	AG mono- insaturados	AG poli- insaturados
Aguacate	1/3 pieza	44	0.7	2.7	0.6
Aceite de canola	1 cdita	44	0.4	2.9	1.5
Aceite de oliva	1 cdita	44	0.7	3.7	0.4
Cacahuete tostado	10g	59	0.7	2.5	1.6
Pepitas	10g	54	0.9	1.4	2.1
Almendras	10g	54	0.4	3.5	1.1
Pistaches	10g	57	0.6	2.4	1.5
Nuez de la india	2 cdas	78	1.3	3.7	1.1

Tabla 2.

Distribuciones para diseñar planes alimentarios con base en diversos contenidos calóricos

Grupo de Alimento	1300 kcal	1500 kcal	1800 kcal	2000 kcal	2200 kcal
Cereales	8	8	9	9	10
Leguminosas			1	1	2
Verduras	6	8	8	8	9
Frutas	2	3	3	4	4
Productos de origen animal	3	4	6	6	6
Leche	1	1	1	2	3
Lípidos	5	5	5	6	6

saludables. Remarquemos que para hacer un hábito de alimentación saludable, es imprescindible incluir en el diseño al actor principal: el paciente. En la consulta recomendamos usar el diálogo y frases clave, que ayuden a fortalecer los compromisos del paciente con su plan alimentario, por ejemplo: ¿qué opina de éste plan?, ¿qué alimentos le gustaría cambiar?, ¿es factible hacer éste plan alimentario con sus horarios de trabajo?, etc. Otro aspecto importante es tomar las notas necesarias en el expediente, para que en la próxima visita podamos dar seguimiento a los acuerdos relacionados con la dieta.

Es importante recordarle al paciente que las distribuciones están calculadas para elaborar menús balanceados; que cualquier alimento elegido de las tablas 1a al 1b, tendrá un alto contenido de fibra, bajo índice glicémico, bajo contenido de ácidos grasos saturados, bajo aporte de colesterol y alto contenido de ácidos grasos mono y poli- insaturados, y que ayudará a mejorar el proceso terapéutico contra su dislipidemia.

- C) Finalmente, los planes alimentarios que se exponen en la Tabla 3, pueden ser usados como una base para que

Tabla 3.

Ejemplo de menús de 1300* y 1500 kcal* con alto contenido de fibra, bajo índice glucémico y alto contenido de ácidos grasos mono y poli-insaturados

	1300 kcal	1500 kcal
Desayuno	Alambre vegetariano <ul style="list-style-type: none"> • 1taza de brócoli cocido • 1 taza de coliflor cocida • ½ taza de champiñones cocidos • ½ taza de calabaza cocida • 45g de queso Oaxaca • 2 cdas de aceite de canola 	Salpicón de pollo <ul style="list-style-type: none"> • ¼ pieza de pechuga de pollo deshebrada • 2 piezas de jitomate picado • 2 tazas de lechuga picada • ½ pieza de aguacate • Cebolla picada al gusto • Condimentos y picante opcional (orégano, sal y pimienta)
	2 piezas de tortillas de maíz o nopal	• 2 rebanadas pan de 7 granos
	1 taza de té (usar splenda)	Gelatina con fruta
	1 rebanada de pan tostado integral	• 1 taza de gelatina de dieta
	1 manzana horneada con canela	• 1 durazno en rodajas
		1 taza de té (usar splenda)
Comida	Sopa de champiñones <ul style="list-style-type: none"> • Consomé pollo desgrasado • ¾ taza champiñones cocidos • Jitomate, cebolla y condimentos al gusto • 1 cdita de aceite de canola • 1 tortilla de maíz o de nopal 	Sopa de verduras <ul style="list-style-type: none"> • Consomé pollo desgrasado • 1 taza de chayote, calabaza y papa cocida
	Puntas de pollo con espinacas <ul style="list-style-type: none"> • 90g de pechuga de pollo en puntas • 2 tazas de espinacas cocidas • Jitomate, ajo, cebolla y chile al gusto • 2 cdas de aceite de canola 	Pescado empapelado <ul style="list-style-type: none"> • ½ pieza de mojarra • 2 piezas de jitomate picado • 2 cdas de aceite de canola • Cebolla, chiles serranos, ajo y epazote al gusto
	2 rebanadas de pan integral (Wonder Cero-Cero)	3 rebanadas de pan integral (Wonder Cero-Cero)
		Ensalada de chayotes acitronados <ul style="list-style-type: none"> • 1 taza de chayotes cocidos • Cebolla picada al gusto • Sal, pimienta • 1 cda de aceite de canola
		1 pieza de durazno
Cena	1 taco de nopalitos al gusto <ul style="list-style-type: none"> • 1 pieza de tortilla de maíz • Nopales guisados a la mexicana al gusto 	1 quesadilla de queso <ul style="list-style-type: none"> • 1 pieza de tortilla de maíz • 45g de queso panela
	Cereal con leche <ul style="list-style-type: none"> • 1 taza de cereal alto en fibra • 2 guayabas medianas • 1 taza de leche descremada 	Pico de gallo al gusto <ul style="list-style-type: none"> • Fruta con Yogurt • 1 pieza de manzana picada • 1 pieza de kiwi picado • 1 taza de yogurt light • ½ taza de cereal alto en fibra

* Diseñados con base en los alimentos propuestos en el Tabla 1 y a la distribución de 1300 y 1500 kcal

los pacientes diseñen otros nuevos de manera sencilla con solo sustituir un alimento por otro. Es importante instruir al paciente para que elija alimentos que pertenezcan al mismo grupo.

En la Tabla 3 (primeras 2 columnas) se muestran dos ejemplos de planes alimentarios, uno de 1300 y otro de 1500 kcal, (estos planes se diseñaron usando los alimentos de las Tablas 1a – 1g). Estos planes alimentarios ejemplo, fueron diseñados para que fuera posible intercambiar un alimento por otro (con la condición de que pertenezcan al mismo grupo), por ejemplo: se puede cambiar papaya por guayabas, nopalitos por ejotes, pan de caja por tortilla, aceite de canola por aguacate, etc.

Bibliografía Recomendada

1. Espinosa J, Carrión C, Barquera S: Plan alimentario por cantidades aproximadas. En: Barquera S, Tolentino L, Rivera J. Sobrepeso y obesidad. Cuernavaca, Mor. Instituto Nacional de Salud Pública, 2006; 226-232.
2. Barquera S, Espinosa J, Carrión C: Conceptos básicos del plan alimentario para el tratamiento y el control de la obesidad. En: Barquera S, Tolentino L, Rivera J. Sobrepeso y obesidad. Cuernavaca, Mor. Instituto Nacional de Salud Pública, 2006; 213-223.
3. Bray GA, Bouchard C, James PT. Definitions and proposed current classification of obesity. En: Bray GA, Bouchard C, James WPT. Handbook of obesity. Nueva York. Marcel Dekke, 1997:31-40.
4. Brownell KD, Kramer M. Tratamiento de la obesidad mediante un cambio de conducta. En: Bray GA. Obesidad: aspectos básicos y aplicaciones clínicas. México, D.F.: Editorial Interamericana, 1985: 219-239.
5. Casanueva E, Kaufer M, Pérez A, Arroyo P. Nutriología médica. 2a. edición. México, D.F.: Médica Panamericana, 2001:469.
6. Norma oficial mexicana para el manejo integral de la obesidad. NOM-174- SSA1-1998. Diario Oficial de la Federación 2000 abril 12: 27-34.
7. Rippe JM, Hess S. The role of physical activity in the prevention and management of obesity. J Am Diet Assoc 1998; 10 (suppl 2):S31-S38.

8. Food and Agriculture Organization/World Health Organization/United Nations. Energy and protein requirements. Ginebra: WHO (Technical Report Series), 1985:724. Pérez AB. El sistema de equivalentes en la guía de alimentación diaria. Cuad Nutr 1994; 17(4).
9. Pérez Lizaur AB, Marván Laborde L, Palacios González B. Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes. 2da edición. México D.F. Fomento de Nutrición y Salud, A.C. 2005.

Uso de las recomendaciones y aplicaciones dietéticas de aceites y grasas en el tratamiento integral del paciente con dislipidemias

Hernández L; Contreras E, Campos Nonato I, Barquera S

El aporte de grasas a través de la dieta resulta necesario, pues, además de ser una fuente de energía, la grasa desempeña otras funciones importantes: constituye una reserva muy importante de energía (tejido adiposo o grasa), ayuda en la regulación de la temperatura corporal, envuelve y protege órganos como corazón y riñones, es vehículo de transporte de vitaminas liposolubles (A, D, E, K) y facilita su absorción, forma parte de determinadas hormonas, entre otras. Pero ni todas las grasas son saludables por igual ni aportan la misma energía.

Durante los últimos 40 años numerosos estudios epidemiológicos experimentales y clínicos han demostrado que la dieta o la alimentación afecta de manera significativa la utilización de las grasas por el organismo, la cantidad de éstas en la sangre se relaciona directamente con el riesgo de sufrir un infarto al corazón por falta de irrigación sanguínea. Por ello, en este capítulo veremos los diferentes tipos de grasas, su relación

con las enfermedades y las recomendaciones del consumo de grasas en el tratamiento de las dislipidemias.

Las grasas presentes en la sangre son: colesterol, triglicéridos y las lipoproteínas transportadoras de colesterol, con respecto a las lipoproteínas existen dos tipos: la Lipoproteína de Alta Densidad, con sus siglas en inglés HDL, cuando se encuentra elevada en el organismo se la asocia con una protección para sufrir ataques del corazón. En cambio la Lipoproteína de Baja Densidad (LDL) se relaciona con el efecto formador de placas ateromatosas en las arterias coronarias. De ahí se dice que hay un colesterol bueno y uno malo.

Tipos de grasa y su relación con enfermedades cardiovasculares

Las grasas pueden clasificarse según su estructura química por la presencia o no de dobles enlaces en grasas saturadas e insaturadas y por su configuración espacial en isómero cis o trans.

Ácidos grasos saturados

La mayor parte de estos ácidos saturados son de origen animal, a excepción del ácido palmítico que se encuentra en los productos de coco y de palmito. Todas las grasas animales, con excepción de las procedentes del pescado, son saturadas, por lo que es preferible limitar su consumo. De todas las grasas añadidas en la dieta, las más hipercolestolemicas son los aceites de coco y palma, estos últimos desafortunadamente son utilizados en la industria alimentaria como: sustitutos de la leche y crema; como aceites que conservan la fritura de los alimentos chatarra e incluso como enriquecedores de leche de consumo popular.

Los ácidos grasos saturados no contienen dobles enlaces en su estructura química y son los principales hipercolesteromiantes de la dieta, pues no solo elevan las concentraciones de lipoproteínas, sino que modifican su estructura. Los ácidos grasos saturados elevan el colesterol total y el de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), pero dentro de este grupo cada ácido graso tiene un efecto diferente. No todas las grasas saturadas tienen efectos metabólicos similares; las que tienen cadenas de 12–16 átomos de carbono tienen un mayor efecto de aumento del colesterol-LDL, debido probablemente a una reducción en la transcripción y en la actividad del receptor de LDL en la célula hepática. En este sentido los ácidos mirístico y palmítico, que abundan en las dietas ricas en lácteos y en carnes y derivados, son los que producen mayor impacto. Son capaces de generar partículas LDL densas y con mayor susceptibilidad para la oxidación. Las LDL oxidadas (LDL-ox) son el sustrato fundamental para la formación de la lesión inicial de la aterosclerosis: la célula espumosa (foam cells). Las células del Sistema Retículo Endotelial (SER), en particular los macrófagos son los que engloban estas LDL-ox en el espacio subendotelial. Por otra parte los ácidos grasos modulan la cascada de la trombogénesis, de tal manera que favorecen el desarrollo de tromboxanos aumentando por tanto la hipercoagulabilidad o hipofibrinólisis, creándose así un estado procoagulante con hipercoagulabilidad plaquetaria.

Ácidos grasos monoinsaturados

Los ácidos grasos insaturados puede ser de dos tipos: monoinsaturados o poli-insaturados, y se encuentran principalmente en alimentos de origen vegetal, como aceite de oliva y semillas (girasol, maíz, soya), frutos secos y como excepción, en los pescados azules (alimentos de origen animal).

Los ácidos grasos monoinsaturados se caracterizan porque dos de sus carbonos están unidos por una doble ligadura. Estos ácidos, como el oleico, son parte constitutiva de algunos productos vegetales como el aguacate o el aceite de oliva, aunque también forman parte de la grasa animal. El principal tipo de grasa monoinsaturada es el ácido oleico y el alimento con mayor contenido es el aceite de oliva (65-80%). Los ácidos monoinsaturados disminuyen el colesterol, porque mejoran el poder catabólico del receptor LDL y elevan el colesterol HDL. Así es como el reemplazo de los ácidos grasos saturados con ácidos grasos monoinsaturados reduce el colesterol LDL y los niveles de triglicéridos, por lo que cada vez se están utilizando más como sustituto de la grasa saturada.

Ácidos grasos poliinsaturados (AGP)

Estos ácidos grasos son una parte constitutiva de la grasa vegetal y de la carne de animales marinos. El ácido graso poliinsaturado más importante es el ácido linoleico, particularmente abundante en los aceites de soya y de girasol. Los AGPI n-3 más importantes son el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) presentes en el pescado azul, y el **ácido α -linolénico** presente en los alimentos de origen vegetal.

Los efectos biológicos favorables de los AGPI n-3 son muy amplios y afectan a los lípidos y las lipoproteínas, la tensión arterial, la función cardiaca, la elasticidad arterial, la función endotelial, la reactividad vascular y la electrofisiología cardiaca, además de tener potentes efectos antiplaquetarios y antiinflamatorios. Los AGPI n-3 de cadena muy larga (los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico) reducen pronunciadamente los triglicéridos séricos pero aumentan el colesterol-LDL del suero. Así pues, su efecto en la cardiopatía coronaria pro-

bablemente está mediado por vías distintas de la del colesterol sérico. Varios estudios prospectivos han observado una estrecha relación entre la ingesta de ácido ω -linolénico (abundante en los aceites de linaza, canola y soya y en semillas de lino y nueces) y la disminución del riesgo de cardiopatía coronaria mortal.

La alternativa más saludable, a fin de reemplazar y disminuir los efectos de los ácidos grasos saturados, en lo que se refiere a la evolución de la cardiopatía coronaria, son los ácidos grasos poliinsaturados, en especial el ácido linoleico. Apoyan esta observación los resultados de varios ensayos clínicos aleatorizados a gran escala, en los que la sustitución de los ácidos grasos saturados y trans por aceites vegetales poliinsaturados redujo el riesgo de cardiopatía coronaria.

Ácidos grasos trans

En relación a la configuración en isómero cis y trans se ha demostrado por estudios epidemiológicos la relación directa entre el elevado consumo de ácidos grasos trans y el proceso de aterosclerosis. La mayoría de los ácidos grasos que comemos se encuentran en forma de isómero cis, sin embargo se calcula entre un 2 - 5 % de la grasa ingerida en la alimentación habitual tiene una configuración trans.

Los ácidos grasos trans se producen durante el proceso de hidrogenación ampliamente utilizado en la industria alimentaria para endurecer los aceites insaturados. Las grasas más duras como la margarina en barra contienen más ácidos grasos trans que la margarina blanda. Los ácidos grasos trans, isómeros geométricos de los ácidos grasos insaturados cis, adoptan una configuración análoga a la de los ácidos grasos saturados. La hidrogenación parcial, proceso utilizado para prolongar el tiempo de conservación de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), da lugar a ácidos grasos trans y además elimina de los

ácidos grasos los dobles enlaces indispensables por su función benéfica en el organismo.

Las principales fuentes de ácidos grasos trans son: margarina en barra, manteca para masa, grasas comerciales para freír y alimentos horneados ricos en grasa, carne de res y grasas lácteas. Las galletas dulces y las galletas saladas elaboradas con aceite vegetal parcialmente hidrogenado, contienen de 3 a 9% de ácidos grasos trans y otros refrigerios contienen de 8 a 10%. Por lo anterior, se recomienda que para reducir este tipo de grasas se prefiera el consumo de postres bajos en grasa realizados en casa, carnes y lácteos bajos en grasa y evitar bollería industrializada.

Diversos estudios metabólicos han demostrado que los ácidos grasos trans hacen que la composición de lípidos del plasma sea aún más aterogénica que en el caso de los ácidos grasos saturados, pues no sólo elevan el colesterol- LDL sino que además reducen el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). En varios estudios amplios de cohortes se ha observado que la ingesta de ácidos grasos trans aumenta el riesgo de cardiopatía coronaria. Aunque los ácidos grasos trans han sido reducidos o eliminados de las grasas y de los preparados para untar que se venden en muchas partes del mundo; las comidas rápidas fritas, las coberturas y rellenos de golosinas, los snacks o productos de copetín y los productos de pastelería o amasados son una fuente importante y cada vez mayor.

Cuando en los estudios metabólicos, en lugar de los ácidos grasos saturados, se utilizan los ácidos grasos monoinsaturados y los ácidos grasos poliinsaturados n-6 se observa que ambos reducen las concentraciones de colesterol total y LDL en plasma; siendo los AGPI algo más eficaces que los monoinsaturados a ese respecto.

En la tabla 1 se muestran los ácidos grasos que se relacionan con los procesos aterogénicos. Pues, como hemos visto, no todas las grasas tienen el mismo efecto.

Tabla 1

Ácidos grasos relacionados a los procesos aterogénicos

		Ácidos grasos	
Aterogénicos	}	Saturados	Laúrico Mirístico
		Trans	Palmitico
No aterogénicos	}	Saturados	Cadena corta Estearico
		Monoinsaturados	n-9 cis
		Poliinsaturados	n-6, n-3

Colesterol

El colesterol de la sangre y los tejidos procede de dos fuentes: la dieta y la síntesis endógena. El colesterol es una grasa exclusiva del mundo animal que se sintetiza en el hígado, intestino y otros tejidos, si además de la cantidad fabricada por el hígado el colesterol es aportado por la dieta en cantidades elevadas, dará como resultado una acumulación excesiva, provocando una deposición de este en las paredes de las arterias que con el tiempo desencadenará un endurecimiento y estrechamiento de las mismas por el acumulo de material en ambos lados, esta acumulación dará lugar a riesgos importantes para la salud como: hipercolesterolemia, o colesterol alto, y enfermedades cardiovasculares, como la aterosclerosis.

La absorción intestinal de colesterol es de alrededor de un 40%. La mayor parte del colesterol de la dieta procede de productos de origen animal, dentro de los cuales el huevo y las vísceras representan los alimentos mas ricos en colesterol, algunos mariscos tienen un contenido relativamente alto. Sin embargo aunque las carnes no representan un contenido

elevado de colesterol, las cantidades y frecuencia de consumo representan una contribución considerable de este en la dieta

Aunque el colesterol de la dieta eleva los niveles de colesterolemia, los datos observacionales obtenidos acerca de la asociación entre la ingesta de colesterol con los alimentos y las enfermedades cardiovasculares son contradictorios. El colesterol de la dieta no es indispensable, y se aconseja mantener una ingesta lo más baja posible. Si se controla la ingesta de grasas procedentes de los lácteos y la carne, no es necesario eliminar la ingesta de yema de huevo, aunque es prudente restringirla un poco, moderando el consumo semanal.

El paciente que tiene una Dislipidemia tiene un colesterol total alto, con una LDL (colesterol malo) alta y una HDL (colesterol bueno) baja; siendo una razón de suma importancia para identificar que es un paciente de alto riesgo y propenso a que sufra un infarto al corazón, una muerte súbita o una enfermedad cerebrovascular, por lo que necesita un tratamiento preventivo primario con dieta, ejercicio y farmacológico.

Los efectos de los ácidos grasos sobre las concentraciones son diferentes dependiendo del tipo de ácidos grasos, como se muestra en la Tabla 2.

Triglicéridos

Esta es la forma más usual en la que se suele encontrar la grasa en el organismo, los niveles de estos también suponen un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Los alimentos que contienen triglicéridos: todos los carbohidratos (azúcares) pasta, fideo, tallarines, arroz, pan y alcohol. Su tratamiento dietético consiste: en eliminar los azúcares simples de la dieta diaria (postres, pan, cereales azucarados, pastas, fideos y alcohol).

Tabla 2

Comportamiento del colesterol LDL frente al tipo de grasas

Lo elevan	Son neutros	Lo disminuyen
Palmitito	Esteárico	Oleico
Mirístico	Saturados de cadena media	Linoléico
Láurico		
Grasas "trans"		
Colesterol		

Recomendaciones de grasas en el tratamiento de las dislipidemias

De los diferentes alimentos y componentes de la alimentación son la cantidad y el tipo de grasa de la dieta influyen sobremanera en el riesgo de enfermedades cardiovasculares, como la cardiopatía coronaria y el accidente cerebrovascular, debido a sus efectos en los lípidos sanguíneos, la formación de trombos, la tensión arterial, la función arterial (endotelial), la arritmogénesis y la inflamación. No obstante, esos riesgos pueden modificarse en gran medida alterando la composición cualitativa de las grasas de la dieta.

La evidencia disponible muestra que el consumo de ácidos grasos saturados está directamente relacionado con el riesgo cardiovascular. La meta tradicional es disminuir la ingesta de ácidos grasos saturados hasta menos del 10% de la ingesta energética diaria, y hasta menos del 7% en los grupos de alto riesgo. Si las poblaciones están consumiendo menos del 10%, no conviene que sobrepasen ese nivel. Dentro de esos límites, los alimentos ricos en ácidos mirístico y palmítico deben sustituirse por grasas más pobres en esos ácidos grasos en particular.

Dentro de los principales objetivos en el tratamiento dietético de los pacientes con dislipidemias se encuentran: Modificar el perfil lipídico, ya sea normalizando o controlando de los niveles plasmáticos del colesterol total y sus fracciones (LDL; HDL y triglicéridos). Con estas medidas se pretende: 1) Disminuir los niveles de c-LDL < 100 mg/dl y de triglicéridos < 150 mg/dl, en pacientes que hayan presentado alguna forma clínica de cardiopatía isquémica (prevención secundaria), 2) Evitar o retrasar al máximo el desarrollo de la aterosclerosis y los eventos clínicos relacionados como cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares, entre otros, 3) Promover y fomentar hábitos alimenticios adecuados y saludables, 4) Incrementar la expectativa de vida así como la calidad de la misma a través de una alimentación saludable y cambios en el estilo de vida.

El manejo dietético constituye la piedra angular y el pilar fundamental en el tratamiento de las dislipidemias y sobre la base de este y las modificaciones del estilo de vida es que se debe fijar el tratamiento farmacológico. Los hábitos nutricionales son adquiridos y por lo tanto, potencialmente modificables. Los cambios en la alimentación pueden modificar el riesgo o aún prevenir enfermedades crónicas, directamente y por modificación de factores de riesgo. Un estudio, en el que se dio una dieta "tipo mediterráneo" demostró una reducción de 76% en riesgo de mortalidad y de 70% en eventos cardiovasculares nuevos, con modificación sensible del perfil lipídico. La dieta incluye aumento en ácidos grasos monoinsaturados (aceite de oliva, aguacate, nueces, maní) y en cereales (legumbres, frutas y verduras); reducción en ácidos grasos saturados y colesterol (carne, vísceras y lácteos), en fritos y en consumo de ácidos grasos trans (margarinas duras). Debe adicionarse pescado de mar, con alto contenido en ácidos grasos omega-3, que se caracterizan por un efecto benéfico en el perfil lipídico, dos veces por semana.

Modificaciones de la dieta y el estilo de vida:

1. Evaluar la alimentación habitual del paciente a través de una encuesta dietética para modificar hábitos indeseables.
2. Modificar los hábitos alimentarios, de tal manera que se asemejen a los criterios de una dieta cardiosaludable, que es la misma que se recomienda a la población en general.
3. Aportar hidratos de carbonos complejos evitando el consumo excesivo de los hidratos de carbono simples por lo que se asegurará la ingesta de alimentos ricos en fibra dietética (frutas, vegetales, legumbres, cereales integrales) que permitan un aporte de entre 25 a 30 gramos en el día.
4. Reducir el consumo de grasa total a menos del 30 % de las calorías totales de la dieta.
5. Reducir a menos de un 10 % el aporte de grasa saturada en prevención primaria y a menos de un 7 % en prevención secundaria. Menos de un 7 % de grasa saturada y de un 15 a un 20 % de grasa monoinsaturada.
6. Limitar la ingesta de alimentos ricos en colesterol. Se recomienda ingestas inferiores a 300 mg al día en prevención primaria y menores de 200 mg en prevención secundaria.
7. El consumo de ácidos grasos trans no debe ser mayor al 2 % del total de calorías proveniente de la dieta.
8. Limitar el consumo de alcohol a 30 gramos al día (consumo de una o dos bebidas de vino o cerveza).
9. Alcanzar el peso saludable del paciente ya que habitualmente el paciente dislipidémico es obeso.
10. Practicar actividad física sistemática, regular, planificada y bajo prescripción facultativa.

Las dietas restringidas en grasa saturada y colesterol deben iniciarse cuando las concentraciones de c-LDL sean superiores a 160 mg/dl en sujetos sin factores de riesgos cardiovasculares o c-LDL superior a 130 mg/dl, en los pacientes con dos o más factores de riesgo. Se recomienda que esta alimentación se mantenga al menos durante seis meses antes de comenzar un tratamiento farmacológico, pero enfatizamos que se debe evaluar y analizar de forma individual a cada paciente y ajustar todo tratamiento.

Conclusión

El tratamiento de las dislipidemias debe incluir siempre intervención sobre hábitos de vida, particularmente tipo de alimentación y ejercicio, además del control de otros factores de riesgo. Las recomendaciones dietéticas para la prevención de enfermedades cardiovasculares y el tratamiento de las hiperlipidemias aconsejan que los ácidos grasos poliinsaturados aporten un 10% de las kilocalorías totales de la dieta. Las intervenciones de prevención primaria y secundaria para la reducción de los niveles plasmáticos elevados de colesterol resultan efectivas para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular

Tratamiento farmacológico de las dislipidemias

13

Carlos Aguilar-Salinas

El tratamiento hipolipemiante es una de las terapias más efectivas para prevenir la aparición de complicaciones cardiovasculares, con la posibilidad de mejorar la calidad de vida a futuro. La evidencia que sustenta la utilidad del tratamiento para la prevención de los desenlaces cardiovasculares es sólida y abundante. Sus efectos tienen otros beneficios potenciales (ej. disminución de la incidencia del infarto cerebral o de la mortalidad resultante de la estenosis aortica).

Sin embargo, para algunos de ellos, la información es insuficiente (ej. insuficiencia cardíaca) o contradictoria (ej. osteoporosis, prevención de diabetes). Por lo tanto, el objetivo primario del tratamiento hipolipemiante es prevenir la aparición o la recurrencia de eventos cardiovasculares. Los involucrados en el tratamiento (médicos y pacientes) deberán tener claro que la reducción de los lípidos séricos es solo una meta intermedia. El tratamiento hipolipemiante debe ser

13
empleado en combinación con otras alternativas que han demostrado su eficacia para reducir la mortalidad cardiovascular (tratamiento de la hipertensión arterial, de la diabetes, el uso de antiagregantes plaquetarios y evitar el tabaco).

Este capítulo discutirá el tratamiento farmacológico de las dislipidemias. Se discutirá las evidencias de su utilidad clínica y los aspectos prácticos de su empleo. El tratamiento de las dislipidemias comparte muchas características con el tratamiento de la diabetes, la obesidad y otras enfermedades crónicas. Se basa en la adquisición permanente de un estilo de vida saludable. Los elementos más importantes para lograrlo son la modificación de la alimentación, la realización de una actividad física suficiente, el manejo adecuado del apetito, la suspensión del consumo de tabaco y un consumo moderado de alcohol. A lo anterior se une la eliminación de medicamentos que tengan un efecto adverso sobre los lípidos sanguíneos y el tratamiento de las hiperlipidemias secundarias. Solo en aquellos casos en que las medidas no farmacológicas no sean suficientes para alcanzar las metas de tratamiento, el empleo de medicamentos es una opción que se agrega a las intervenciones antes mencionadas. Los fármacos hipolipemiantes deben ser considerados desde la primera consulta en casos con hiperlipidemias primarias o en aquellos que por la severidad de la dislipidemia no será posible alcanzar la meta del tratamiento mediante el tratamiento no farmacológico (ej. la diferencia porcentual entre la meta de colesterol LDL y el valor actual es mayor al 30%) .

La primera consulta es de crucial importancia. El paciente debe ser informado sobre los objetivos del tratamiento; se deben estratificar a corto (ej, modificación de hábitos alimenticios), mediano (normalización de los lípidos sanguíneos, pérdida de peso) y largo plazo (alcanzar y mantener un peso saludable y la prevención de complicaciones cardiovasculares). La duración de cada una de las acciones propuestas debe ser

claramente descrita. El paciente deberá ser informado sobre la magnitud de su riesgo cardiovascular y los factores de riesgo que puede modificar. Las metas a alcanzar en las concentraciones de colesterol, triglicéridos, colesterol-HDL y apoB deben ser conocidas por el paciente. Es útil entregar esta información por escrito. Lo mismo es aplicable para el tratamiento de otros factores de riesgo cardiovascular (ej. presión arterial, tabaquismo, obesidad abdominal). Las limitantes para la adherencia deben ser identificados y se deben plantear posibles soluciones. La periodicidad de las visitas debe ser acordada. El médico debe informarle que sus molestias no serán modificadas por el tratamiento y que requerirá de un esfuerzo importante para modificar su estilo de vida. Los miembros de la familia deben ser evaluados (cuando se considere en el diagnóstico diferencial a una hiperlipidemia primaria) y su participación en la modificación de hábitos es indispensable. El médico deberá dar toda la información necesaria para que el paciente pueda conceptualizar su enfermedad, manejar las herramientas que le permitirán alcanzar las metas de tratamiento y garantizar una adherencia a largo plazo.

Preguntas cruciales en el manejo de las dislipidemias quedan por ser contestadas pese a la gran cantidad de información disponible. A continuación se analizarán los aspectos controversiales del tratamiento de las dislipidemias:

A. Quién debe recibir tratamiento hipolipemiente?

Cualquier persona que tenga una dislipidemia es candidato para recibir tratamiento hipolipemiente. Esta respuesta que parece obvia tiene múltiples aristas y es motivo de intensa controversia. Su complejidad reside en la relación costo/beneficio del tratamiento. Múltiples estudios controlados han demostrado

13

que la disminución de la concentración de los lípidos séricos y/o el aumento de la concentración del colesterol-HDL disminuyen la mortalidad cardiovascular. La disminución de la mortalidad cardiovascular se produce independientemente del riesgo inicial del individuo; por lo tanto, personas con alto y bajo riesgo cardiovascular se benefician del tratamiento hipolipemiante. La reducción del riesgo relativo es cercana al 30% sin importar el riesgo basal. Sin embargo, el número de casos que requieren tratamiento para prevenir un evento cardiovascular depende del riesgo absoluto de la población a tratar. A menor riesgo basal, mayor será el número de casos a tratar para prevenir un evento cardiovascular. El impacto para la salud pública de estas observaciones es enorme. El uso indiscriminado de hipolipemiantes es costoso y pocos eventos cardiovasculares serán evitados si se administran en individuos con bajo riesgo cardiovascular. Por ello, el tratamiento no farmacológico es la alternativa de primera elección para los casos de bajo riesgo; el tratamiento farmacológico debe ser administrado a los sujetos con la mayor probabilidad de recibir los beneficios del manejo. Este precepto es crucial en sistemas de salud con escasez de recursos económicos; sin embargo, su validez no impide que cualquier individuo pueda reducir su riesgo cardiovascular al normalizar sus lípidos sanguíneos.

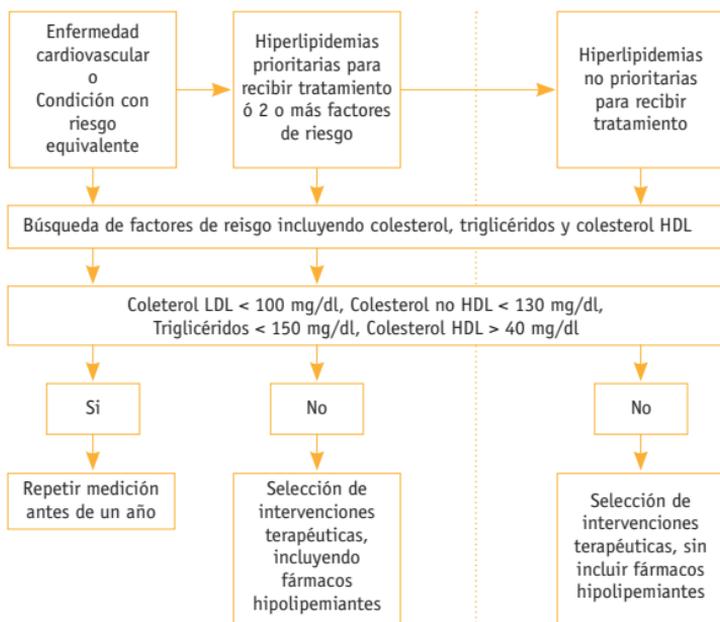
Los resultados del estudio HPS (Heart Protection Study) han aumentado la controversia sobre quien debe recibir tratamiento hipolipemiante. Sus resultados abren la posibilidad de indicar tratamiento hipolipemiante a sujetos de alto riesgo cardiovascular sin dislipidemia. En él se incluyeron 20,536 casos con alto riesgo cardiovascular (definido por la presencia de cardiopatía isquémica, insuficiencia arterial de miembros inferiores o vascular cerebral, diabetes o hipertensión arterial tratada (siempre y cuando fuese hombre mayor de 65 años)) con concentraciones de colesterol total superiores a 135 mg/dl. Fueron aleatorizados para recibir simvastatina 40 mg/día o

placebo. Se observó una reducción del 22% en el riesgo relativo de mortalidad cardiovascular en todos los subgrupos analizados, incluyendo aquellos casos con niveles de colesterol considerados como normales. Los autores proponen que todo sujeto de alto riesgo cardiovascular debe recibir tratamiento hipolipemiante sin importar la concentración de colesterol que tenga. Esta conclusión tiene un impacto médico y socio-económico significativo difícil de aceptar con la evidencia existente; todo paciente con diabetes o cualquier hombre mayor de 65 años con hipertensión arterial sería candidato para el empleo de una estatina a dosis moderada, independiente de la concentración de colesterol que tenga. Esta observación obliga a reconsiderar los valores clasificados ahora como “normales” en pacientes con alto riesgo cardiovascular y la concentración de colesterol que debe ser alcanzada durante el tratamiento. El uso de una estatina en sujetos con lípidos sanguíneos normales debe basarse en el juicio clínico. No existe evidencia que reducciones extremas (colesterol LDL < 50 mg/dl) tengan un beneficio adicional y su seguridad a largo plazo aún se desconoce.

En la Figura 1 se propone una secuencia de acciones para la identificación de los casos que requieren tratamiento hipolipemiante en base a su riesgo cardiovascular. En este grupo se incluyen las personas con cardiopatía isquémica (o que tengan un riesgo absoluto equivalente) y los sujetos con hiperlipidemias primarias o secundarias en que se ha demostrado que la aterosclerosis es una complicación frecuente del padecimiento y cuya exposición al factor de riesgo es de por vida. Si la concentración de los lípidos sanguíneos rebasa los valores considerados como meta, el conjunto de intervenciones que constituyen el tratamiento hipolipemiante deberá ser puesto en práctica. El tratamiento farmacológico será considerado en aquellos casos en que es improbable que las medidas no farmacológicas sean suficientes para alcanzar la meta o en quienes su implementación no hubiese sido eficaz. Los indivi-

Figura 1
Abordaje terapéutico basado en el riesgo cardiovascular

La línea punteada marca el umbral para considerar el empleo de tratamiento farmacológico



duos libres de complicaciones cardiovasculares y que tengan dislipidemias catalogadas como “no prioritarias para recibir tratamiento” deben ser tratados medidas no farmacológicas; el empleo de fármacos hipolipemiantes a largo plazo debe ser evitado en estos casos.

B. Cuáles son las concentraciones de los lípidos séricos consideradas como meta de tratamiento?

Uno de los aspectos más controversiales en el tratamiento es la meta a alcanzar de colesterol-LDL. Los consensos iniciales seleccionaron la concentración de colesterol-LDL basados en

datos epidemiológicos. Se empleó la concentración promedio de colesterol-LDL en poblaciones con tasas de mortalidad cardiovascular baja y la relación observada en el estudio MRFIT entre el colesterol-LDL y la incidencia de eventos cardiovasculares. Una concentración menor de 100mg/dl cumplía con ambos requisitos; la incidencia de las complicaciones cardiovasculares aumenta por arriba de este punto de corte. El Programa Nacional de Educación en Colesterol de Estados Unidos (NCEP) en su versión publicada en el año 2001 (y su actualización en el 2004) decidió recomendar metas menos estrictas para los casos con riesgo intermedio y bajo (Tabla 1). Valores menores de 130 mg/dl aplican a casos con 2 o más factores de riesgo pero con riesgo menor de 20% a 10 años. Individuos pertenecientes a este grupo que tengan un riesgo calculado < 10% son candidatos para tratamiento farmacológico si el colesterol-LDL es ≥ 160 ; en contraste, si el riesgo es entre 10 y 20%, el tratamiento farmacológico se inicia si el colesterol LDL es ≥ 130 mg/dl. En individuos con un factor de riesgo o sin factores de riesgo la meta es un colesterol-LDL < 160 mg/dl. Finalmente cualquier caso con colesterol-LDL > 190 mg/dl califica para recibir tratamiento, independiente de su riesgo cardiovascular. Los puntos de corte (130, 160 y 190 mg/dl) fueron seleccionados en base a datos epidemiológicos.

Las razones para proponer una meta estratificada son socio-económicas y de factibilidad. No existe evidencia que demuestre que los casos con bajo riesgo cardiovascular no se beneficien de reducciones mayores del colesterol LDL. Por el contrario, un meta-análisis de los estudios que emplearon estatinas demuestra una relación directa entre la reducción de la mortalidad cardiovascular y la diferencia entre el colesterol promedio de casos y controles. Expresado en otras palabras, a mayor reducción de la concentración de colesterol, mayor es el beneficio del tratamiento. Por ello, es probable que las metas estratificadas serán abandonadas en recomendaciones futuras.

Tabla 1

Umbral de colesterol-LDL para iniciar tratamiento hipolipemiante y las metas de tratamiento de acuerdo al Programa Nacional de Educación en Colesterol 2004

Categoría	Iniciar Meta	Iniciar Iniciar tratamiento dietético	Iniciar tratamiento farmacológico
Sin cardiopatía isquémica y menos de dos factores de riesgo	< 160 mg/dl	≥ 160 mg/dl	≥ 190 mg/dl (opcional entre 160 y 190 mg/dl)
Riesgo moderado (2 o más factores de riesgo y riesgo absoluto a 10 años menor a 10%)	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 160 mg/dl
Riesgo moderadamente alto (2 o más factores de riesgo y riesgo absoluto a 10 años 10-20%)	< 130 mg/dl (opcional < 100 mg/dl)	≥ 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl (opcional entre 100-129 mg/dl)
Riesgo alto (Enfermedad cardiovascular o equivalente)	< 100 mg/dl (opcional < 70 mg/dl)	≥ 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl (opcional < 100 mg/dl)

Modificado de Grundy SM, Cleeman JI, Bairey N, Brewer B, Clark L, Hunninghake D, Pasternak R, Smith S, Stone N for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program adult treatment panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e149-e161

La reducción del colesterol-LDL por debajo de 100 mg/dl propuesto por el NCEP 2001 fue rebatida por diversos grupos debido a la dificultad y costo para alcanzar esta meta. Los resultados de estudios controlados confirmaron que reducir el colesterol-LDL por debajo de 100 mg/dl es una medida eficaz para reducir la mortalidad y morbilidad cardiovascular. El estudio GREACE es una de las evidencias más sólidas ya que se comparó el impacto en desenlaces cardiovasculares de dos

intensidades de tratamiento hipolipemiente. Incluyó 1600 casos con cardiopatía isquémica de 1998 a 2001; fueron sorteados para recibir el tratamiento hipolipemiente convencional o dosis crecientes de atorvastatina que permitieran mantener durante 3 años un colesterol LDL. Pese a su tamaño relativamente pequeño, el estudio demostró una reducción de 50% (en promedio) de todos los desenlaces cardiovasculares, incluyendo la mortalidad total. Por tanto, la elección del punto de corte $< 100\text{mg/dl}$ está sustentado en estudios contralados, diseñados específicamente con este fin (evidencia I-A). Es claro que la selección de la meta de colesterol-LDL solo puede ser basada en resultados de estudios controlados que evalúen la eficacia de diversas intensidades del tratamiento hipolipemiente en un grupo homogéneo de casos.

Las recomendaciones del NCEP 2001 fueron actualizadas en 2004 con la información arriba descrita. Los principios que guiaron las recomendaciones del 2001 se mantuvieron intactos; es decir, el colesterol-LDL es la meta primaria de tratamiento y las concentraciones a alcanzar se estratifican en base al riesgo cardiovascular. Se analizaron en forma crítica las aportaciones de los nuevos estudios y se enfatizó que no existe información suficiente para proponer una concentración de colesterol-LDL óptima (es decir aquella a la que se obtiene el beneficio máximo en reducción de eventos cardiovasculares). Se puntualizó que la meta de 100 mg/dl es el mínimo aceptable para una persona de alto riesgo; por ello, valores menores deberán ser la meta en este grupo. Consideraron optativa la reducción a menos de 70 mg/dl ; su implementación podrá ser considerada en un grupo que llamaron de "muy alto riesgo". Este fue definido por la existencia de enfermedad cardiovascular más alguno de los siguientes factores: varios factores mayores de riesgo cardiovascular (ej. Diabetes), condiciones severas en que el tratamiento no hubiese sido eficaz (ej. tabaquismo), el síndrome metabólico y poco tiempo después de un evento

13 coronario agudo. Los autores consideraron que se requiere de estudios adicionales para incorporar esta recomendación al tratamiento de todos los casos de alto riesgo. Las limitantes para su implementación son la falta de datos de seguridad a largo plazo y la factibilidad de alcanzar esta meta en la mayoría de los casos con los medicamentos disponibles.

La actualización del NCEP considera que la reducción porcentual del colesterol-LDL es otro parámetro de eficacia a tomar en cuenta. Los datos del estudio HPS muestran que por cada 1% de reducción de colesterol-LDL disminuye 1% el riesgo relativo de sufrir un evento cardiovascular; esta relación es válida aún si los valores de colesterol-LDL inicial son menores de 100 mg/dl. Con las dosis promedio de las estatinas disponibles (atorvastatina 10 mg/d, pravastatina 40 mg/d, simvastatina 20-40 mg/d, fluvastatina 40-80 mg/d y rosuvastatina 5-10 mg/d) se obtiene una reducción porcentual de 30-40%. El documento no recomienda una reducción porcentual mínima a alcanzar, sin embargo postula que las estatinas deben ser empleadas en las dosis promedio arriba mencionadas. Por otra parte, no recomienda el empleo sistemático de estatinas en todo caso de alto riesgo ya que considera que resultaría en el empleo de dosis subóptimas en la mayoría de los casos. Tampoco recomendó alcanzar las dosis máximas de estatinas con el fin de alcanzar el valor de 70 mg/dl en pacientes que reciben dosis convencionales y se encuentran cerca de la meta de 100 mg/dl.

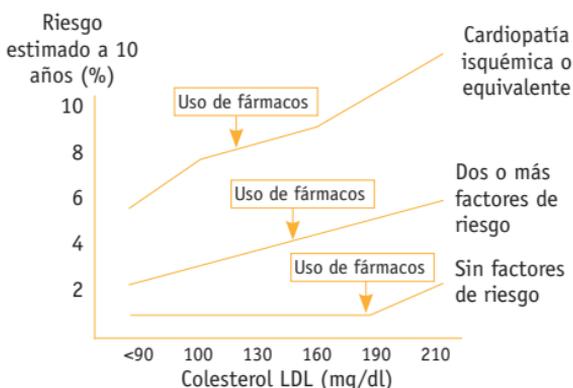
Pese a que los lineamientos del NCEP son los más aceptados, han sido centro de críticas. Su debilidad mayor se encuentra en la estratificación de los casos y el empleo de distintas metas de colesterol-LDL. Sus limitaciones se ejemplifican en la Figura 2. Casos con colesterol-LDL de 190 mg/dl con un riesgo absoluto bajo califican para recibir tratamiento farmacológico; en contraste, otros con riesgo intermedio (como sucede en el síndrome metabólico) difícilmente califican por el umbral de colesterol-LDL recomendado.

Figura 2

Discrepancias en el abordaje terapéutico propuesto por el Programa Nacional de Educación en Colesterol 2001

Casos con riesgo absoluto menor al 1% (ej curva inferior con colesterol LDL >190 mg/dl) califican para tratamiento farmacológico mientras que otros casos (curva superior con colesterol LDL 100 mg/dl) con riesgo alto no son considerados como candidatos.

Modificado de: Durrington P. Statin policy and target populations: evidence-based or evidence biased?. *Cur Opinión Lipidol* 2004;15:381-386



Otras recomendaciones difieren de lo propuesto por el NCEP 2001 y su actualización del 2004. El consenso europeo de 1998 propuso que todo caso que califique para tratamiento deberá tener un colesterol total < 190 mg/dl (5mmol/l) y un colesterol LDL < 115 mg/dl (3 mmol/l). Estas metas se aplican a todos los casos, independiente del riesgo cardiovascular. En la versión 2003 se redujo la meta de tratamiento en pacientes con cardiopatía isquémica o diabetes (colesterol total < 175 mg/dl y colesterol LDL < 100 mg/dl).

En Inglaterra, la Sociedad Británica de Hipertensión se recomienda tratar a los casos de alto riesgo (riesgo absoluto > 20% a 10 años) si su colesterol es igual o mayor a 133 mg/dl (3.5mmol/l) y a los individuos con riesgo absoluto de $\geq 15\%$ a 10 años si el colesterol es mayor de 190 mg/dl (5mmol/l) y un colesterol LDL < 115 mg/dl (3 mmol/l). En 2005 se incorporó la evidencia de los estudios con tratamiento hipolipemiante intensivo; se recomendó como meta un colesterol-LDL menor de

2 mM/l (80 mg/dl). En Inglaterra se considera como el estándar mínimo de tratamiento indicar fármacos hipolipemiantes en casos con riesgo mayor de 30% a 10 años.

El consenso Canadiense del 2003 recomienda metas estratificadas en base al riesgo cardiovascular. Sus recomendaciones difieren del NCEP en que se incluye la relación colesterol total / colesterol-HDL como otra meta primaria adicional a alcanzar. Su inclusión tiene por objeto tener un balance entre la concentración de las partículas pro y Las metas para el grupo de mayor riesgo son colesterol-LDL < 2.5 mM/l (95 mg/dl) y una relación colesterol/colesterol-HDL menor de 4. Los valores correspondientes para el grupo de riesgo intermedio son 3.5 mm/l (133 mg/dl) y menor de 5. Para los casos de bajo riesgo, las metas son 4.5 mM/l (171mg/dl) y menor de 6 para el colesterol-LDL y la relación colesterol/colesterol-HDL, respectivamente. Como meta alternativa se propone la concentración de la apoB; los valores recomendados son 90,105 y 120 mg/dl para los casos de riesgo alto, intermedio y bajo, respectivamente.

La posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología recomienda que todo caso que califique para tratamiento hipolipemiente, en especial aquellos definidos como prioritarios deben alcanzar la concentración de colesterol LDL considerada como meta mínima (< 100 mg/dl). Para los casos que no se consideren prioritarios, no existe una meta de colesterol LDL mínima a alcanzar; se considera suficiente la reducción resultante de un programa de cambios del estilo de vida adecuadamente prescrito. La meta optima para el colesterol no HDL es 130 mg/dl; este valor fue seleccionado al sumar la concentración "normal de colesterol" en los remanentes y en las VLDL a la metas del colesterol-LDL. Además, la posición de la SMNE no consideró como meta aceptable y suficiente la reducción porcentual de 30% del colesterol-LDL, como lo propuso la Asociación Americana de Diabetes. Es opinión de los autores que dicha postura sólo es aceptable en casos cuyo

colesterol LDL basal sea menor de 130 mg/dl. Se recomendó evitar reducciones extremas del colesterol LDL (< 50 mg/dl).

No existen evidencias derivadas de estudios farmacológicos que permitan seleccionar metas de tratamiento específicas para el colesterol HDL y los triglicéridos. El consenso europeo recomienda, con base en datos epidemiológicos, alcanzar un valor normal de colesterol HDL (> 40 mg/dl en hombre y >46 mg/dl en mujeres) y de triglicéridos (< 150 mg/dl). En contraste, la American Heart Association propone los valores más altos posibles sin precisar un umbral para el colesterol-HDL y el consenso Australiano sugiere valores mayores a 38 mg/dl (1 mM/l). La Asociación Americana de Diabetes propone para el colesterol HDL valores arriba de 40 mg/dl en hombres y 50 mg/dl en mujeres. Para los triglicéridos contrastan las recomendaciones del NCEP (no se consideran como meta de tratamiento) con el consenso Australiano (133.5 mg/dl, 1.5 mM/l). Intermedias entre ambas se encuentran la mayoría de las recomendaciones que sugieren valores meta de 150 mg/dl.

En suma, la multiplicidad de consensos sobre el tratamiento hipolipemiente es prueba de la falta de un documento libre de controversia. La evidencia disponible para la toma de decisiones es insuficiente; los huecos en la información han sido ocupados con puntos de vista de un grupo heterogéneo de líderes de opinión. Por ello, en la práctica, aún muchas decisiones dependen del criterio del médico a cargo. Cualquiera que estas sean, se deberán basar en los siguientes principios: visión de largo plazo, implementación de acciones eficaces con un costo aceptable y la responsabilidad social. Por ello, alternativas que representen un esfuerzo extraordinario estarán destinadas al abandono y la ausencia de beneficio. El uso indiscriminado de fármacos hipolipemiantes tendrá el mismo futuro; el tratamiento de las hiperlipidemias es un conjunto de acciones donde el tratamiento farmacológico es solo una más de las herramientas.

C.Cuál es la duración del tratamiento hipolipemiante?

El tratamiento debe continuar por el tiempo que el paciente este expuesto al factor de riesgo. La eficacia del tratamiento debe ser evaluada 6 semanas después de su inicio. Una vez que se alcancen las metas de tratamiento, las evaluaciones deben ser repetidas al menos 2 veces por año. Debe ajustar la dosis de los fármacos para usar la menor dosis posible. Una de las armas para reducir la dosis de los hipolipemiantes es la pérdida de peso; sin embargo, el efecto de la pérdida de peso sobre los lípidos séricos puede ser temporal.

D. Tratamiento farmacológico

El uso de fármacos esta indicado en cualquiera de las condiciones consideradas como prioritarias, si las metas de tratamiento no han sido alcanzadas con el tratamiento no farmacológico. Aspectos socio-económicos con frecuencia limitan su empleo; el juicio clínico debe ser empleado en cada caso antes de indicar un medicamento costoso. El abordaje terapéutico de la hipercolesterolemia aislada y de la hipertrigliceridemia se resume en las figuras 3 y 4 respectivamente.

I. Fármacos de elección en la hipercolesterolemia aislada:

a. Estatinas:

Son los medicamentos de primera elección Su potencia y seguridad han modificado significativamente el tratamiento de las dislipidemias.

Figura 3

Esquema de flujo para el tratamiento de la hipercolesterolemia

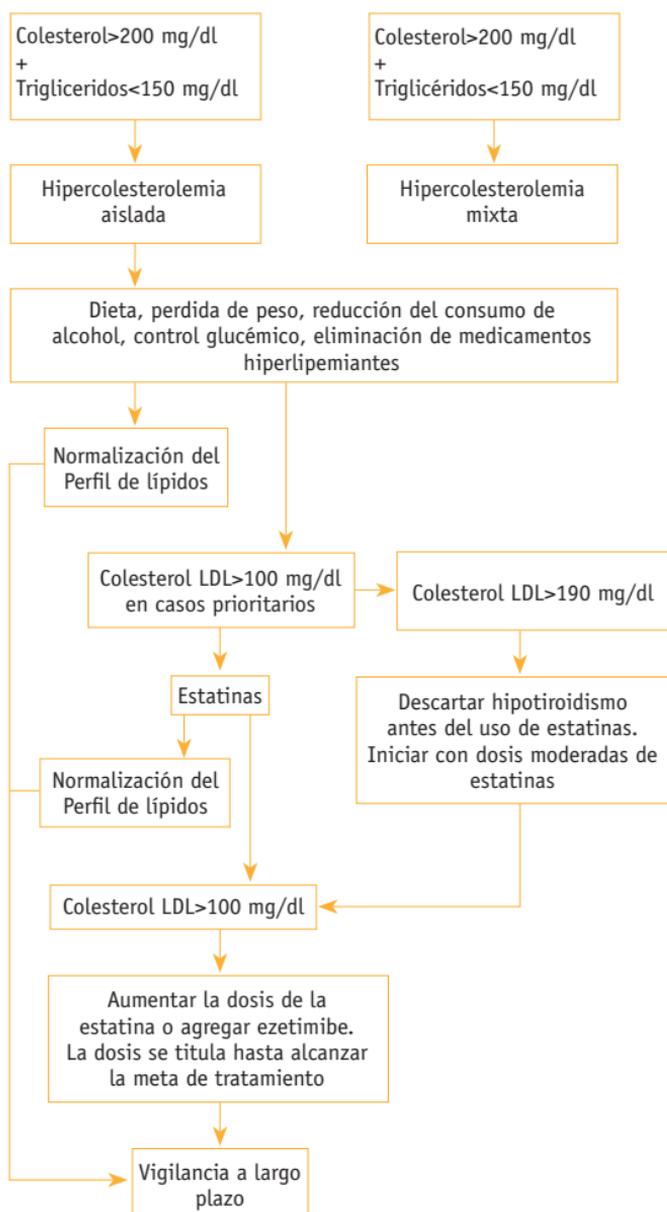
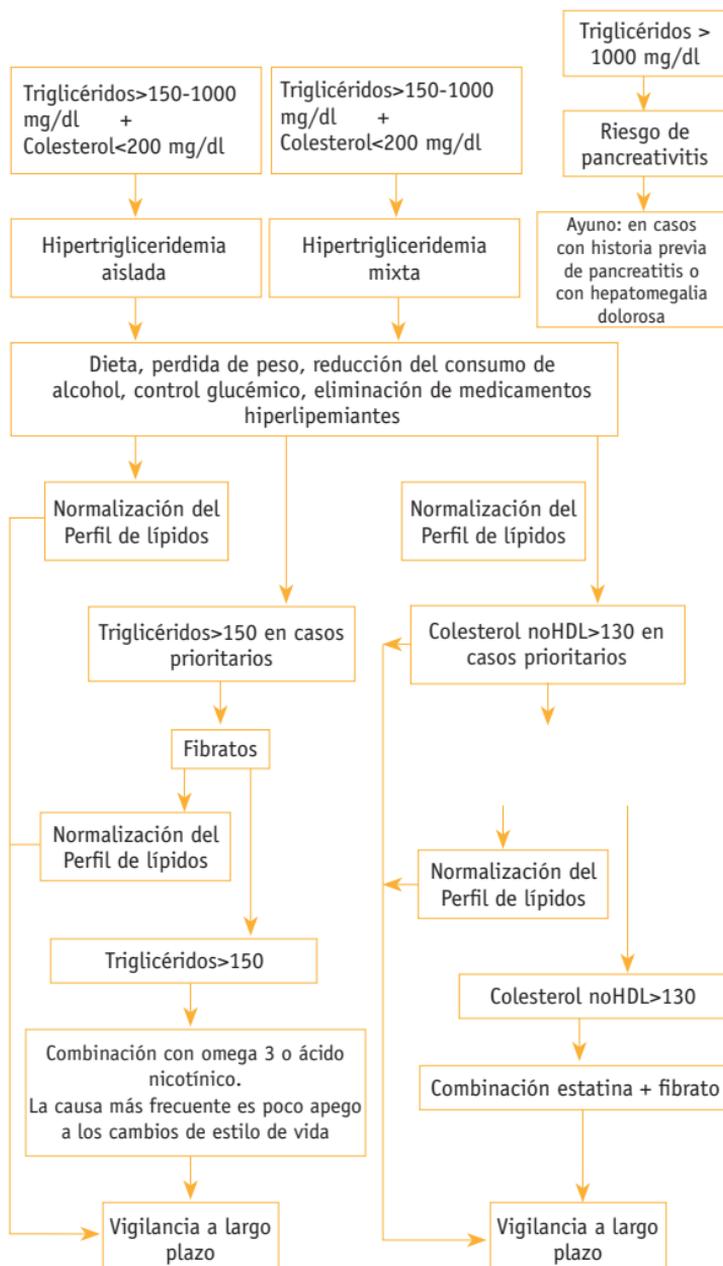


Figura 4
Esquema de flujo para el tratamiento de la hipertrigliceridemia



1. Mecanismo de acción

Son inhibidores competitivos de la HMGCoA reductasa, la enzima limitante en la síntesis de colesterol; impiden la conversión de hidroximetilglutaril CoA (HMGCoA) en mevalonato y disminuyen la síntesis de otros precursores del colesterol que tienen funciones diversas. Las estatinas existentes difieren entre sí por su afinidad por la enzima; a mayor afinidad, mayor potencia. La farmacología de las distintas estatinas puede ser consultada en diversas revisiones. Sus características farmacológicas se muestran en la tabla 2. Todas comparten en su estructura una cadena que contiene ya sea el ácido heptenoico o el ácido dihidroxiheptanoico; es la parte de la molécula que compete con el mevalonato por la HMGCoA reductasa. La mayoría de las estatinas en su forma activa son dihidroxiácidos; la simvastatina y lovastatina son excepciones ya que son delta-lactonas inactivas y su forma activa resulta de sus metabolitos intermedios. Tres de ellas son hidrofílicas (pravastatina, fluvastatina y rosuvastatina); el resto son lipofílicas. Las estatinas lipofílicas pueden penetrar las membranas de las células periféricas; por este mecanismo, algunos autores han propuesto acciones distintas para este grupo. Algunas de las estatinas tienen metabolitos activos; ejemplo de ello es la atorvastatina. Sus metabolitos son activos y permeables en las membranas de las células periféricas. Por ello, extienden la vida media biológica del fármaco

Su consecuencia inmediata es disminuir la cantidad de colesterol intracelular; como mecanismo de compensación aumenta la liberación de las SREBP y la transcripción de los genes que regulan. Se han propuesto dos mecanismos fisiopatológicos por los cuales los inhibidores de HMG CoA reductasa disminuyen los niveles de LDL colesterol:

Tabla 2
Características farmacocinéticas de las estatinas

Parámetro	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Rosuvastatina	Simvastatina
Tiempo para alcanzar la concentración máxima (horas)	2-3	0.5-1	2-4	0.9-1.6	3	1.3-2.4
Concentración máxima (ng/ml)	27-66	448	10-20	45-55	37	10-34
Unión a proteínas (%)	80-90	>99	>95	43-55	88	94-98
Metabolitos	Activos	Inactivo	Activos	Inactivos	Activo	Activo
Vida media (horas)	15-30	0.5-2.3	2.9	1.3-2.8	20.8	2-3
Excreción renal (%)	2	6	10	20	10	13
Excreción fecal (%)	70	90	83	71	90	58

Modificado de Mason P, Walter M, Day C, Jacob R. Intermolecular differences of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase inhibitors contribute to distinct pharmacologic and pleiotropic actions. *Am J Cardiol* 2005;96 (suppl):11F-23F

- Incremento en el catabolismo de LDL y de sus precursores (VLDL y remanentes): Estas drogas inducen supresión de la síntesis hepática de colesterol, favoreciendo la expresión de receptores de LDL, incrementando así la depuración del plasma de las partículas que tienen la capacidad de unirse al receptor LDL. De ellas, las que tienen mayor afinidad en orden decreciente con los remanentes de quilomicrones, las lipoproteínas de densidad intermedia, las LDL's grandes y ligeras y por últimos las LDL's pequeñas y densas. Este mecanismo explica la mayoría de las acciones de estos medicamentos.
- Disminución en la producción de las LDL: Puede resultar de una disminución de la producción hepática de VLDL Apo B o una disminución en la conversión de IDL y VLDL Apo B a LDL. Diversos grupos (incluyendo el nuestro) ha analizado el efecto de las estatinas en condiciones en que exista o no sobreproducción hepática de lipoproteínas, con el fin de aumentar la posibilidad de detectar cambios en la secreción de las VLDL's y describir posibles variantes en la respuesta debidas a la fisiopatología de la enfermedad. En estos estudios se utilizó el marcaje endógeno con aminoácidos marcados con isótopos estables, técnica que disminuye los problemas metodológicos en la estimación de la producción y eliminación de las lipoproteínas séricas. En dichos estudios se incluyeron sujetos normales, casos con síndrome nefrótico (patología caracterizada por sobreproducción hepática de lipoproteínas), sujetos con hiperlipidemia familiar combinada con y sin sobreproducción hepática de lipoproteínas. En la tabla 3 se resumen los resultados. No se observaron cambios consistentes en la producción hepática de VLDL, sin embargo en dos casos (uno con síndrome nefrótico y otro con hiperlipidemia familiar combinada) se observó una reducción de casi el 50% en este parámetro. Ambos casos fueron los sujetos con la mayor tasa de producción de los grupos estudiados. Estos datos demuestran

13

que las estatinas tienen la capacidad para disminuir la producción hepática de lipoproteínas, sin embargo, este fenómeno no se da en todos los sujetos. La evidencia más reciente de la existencia de este fenómeno es la descripción de reducciones significativas del colesterol total durante el tratamiento con dosis altas de simvastatina o de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, entidad que se caracteriza por la ausencia total de receptores-LDL funcionantes. La atorvastatina a dosis de 80 mg/d reduce 25% el colesterol-LDL en la forma homocigota y 56% en la forma heterocigota. Asumiendo que la inhibición de la secreción hepática de lipoproteínas sucede por igual en ambas condiciones, el porcentaje de la reducción de colesterol-LDL atribuible a la reducción en la secreción hepática de lipoproteínas es a lo más de 44%. La inhibición de la producción hepática de lipoproteínas puede explicarse por por la depleción de colesterol intrahepático ya que este es uno de los determinantes de la producción hepática de lipoproteínas. Además estudios *in vitro* sugieren que el receptor LDL reconoce a la apoB antes de que la lipoproteína sea secretada y favorece su degradación; al aumentar el número de receptores LDL, el porcentaje de la apoB que termina siendo secretada es potencialmente menor.

Las estatinas resultan en un discreto incremento del colesterol-HDL debido a aumento de las subclases maduras alfa-1. La explicación más probable para el incremento del colesterol-HDL es la corrección parcial de la hipertrigliceridemia, debido a aumento de la depuración de las VLDL y remanentes. Además reducen la actividad de CETP e *in vitro* aumentan la expresión de la apoA-I por medio de la activación PPAR-alfa. Sin embargo, estos efectos deben ser de poca magnitud ya que estudios de cinética en humanos no han descrito cambios significativos en las tasas de síntesis y eliminación de la apo A-I.

Existe una creciente controversia sobre el mecanismo por el que las estatinas ejercen su efecto benéfico en la mortalidad cardiovascular. Los estudios angiográficos han demostrado que el porcentaje de cambio del tamaño de las placas es mínimo o nulo en la mayoría de los pacientes tratados con estatinas. Por ello, es poco probable que cambios anatómicos en las placas expliquen los beneficios del tratamiento. Diversos cambios funcionales en las placas resultan de su empleo. El score de calcio medido por tomografía computada helicoidal, el cual es un marcador de la presencia de placas de ateroma con riesgo de oclusión del vaso, es reducido significativamente durante el tratamiento. El contenido de lípidos de la placa y el infiltrado inflamatorio localizado generalmente en los vértices de la placa disminuyen. El contenido de colágena en las células musculares aumenta y disminuye la concentración de diversas enzimas proteolíticas que potencialmente disminuyen el grosor de la capa fibrosa que recubre la placa y previene la trombosis sobre su superficie. En animales de experimentación, estos fármacos reducen el tamaño de las lesiones, abaten la infiltración de macrófagos y disminuyen la expresión de la MCP-1 y el factor nuclear kappa-B en la capa íntima y media. Algunas de estas acciones pueden ser explicadas por la reducción de la concentración de colesterol, sin embargo, una variedad de acciones complementarias, conocidas como efectos pleiotrópicos, han sido descritas para estos medicamentos. Algunas de ellas, las cuales serán descritas más adelante, también pueden explicar los cambios funcionales de la placa.

La importancia clínica de los efectos pleiotrópicos es motivo de controversia. Su relevancia fue propuesta al dividir la población de los estudios WOSCOPS y CARE por estratos de concentración del colesterol-LDL alcanzado al final del estudio. Los sujetos que recibieron la estatina tuvieron una menor incidencia de complicaciones cardiovasculares, aún al compararlos con casos tratados con placebo que tenían la misma concentración de co-

lesterol. Ha sido difícil demostrar su existencia en base a datos clínicos ya que los cambios en los desenlaces intermedios usados para demostrar su existencia (ej. cambios en la función vascular) pueden ser inducidos por la corrección de la dislipidemia. Aún los datos derivados de los estudios WOSCOPS y CARE pueden ser explicados por un decremento del colesterol en relación a la basal; el estudio HPS demostró que sin importar el nivel basal de colesterol, la disminución de su concentración reduce el riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares. Al hacer un meta-análisis de los estudios de prevención primaria y/o secundaria con el empleo de estatinas, se observa una relación directa entre el beneficio del tratamiento (reducción porcentual en eventos cardiovasculares) con la magnitud del descenso del colesterol LDL. Por cada decremento de 1% del colesterol-LDL, disminuye 1% el riesgo relativo de sufrir infarto del miocardio fatal y no fatal. La relación es lineal y al hacer un análisis multivariado, no se requiere de ningún otro factor para explicar el beneficio cardiovascular del medicamento que la reducción del colesterol LDL. Sin embargo, existen variables de confusión que son de difícil control en este tipo de análisis. Por ejemplo, la duración de los estudios con colestiramina (Estudio de Prevención Primaria de las Clínicas de Lípidos) y con cirugía intestinal (Estudio POSCH) es mayor (7.4 años y 9.7 años respectivamente) comparado con la mayoría de los estudios con estatinas (4-5 años). Liao realizó un análisis de regresión limitando el periodo de observación a 4.5 años. Los estudios en que se utilizó la colestiramina y la cirugía no siguen la misma línea de regresión que la observada con las estatinas; el efecto de los inhibidores de la HMG-CoA es más rápido y de mayor intensidad. Los autores sugieren que el cambio mayor de la mortalidad cardiovascular asociado a las estatinas puede ser explicado por un factor distinto a la reducción de la concentración de colesterol. Esta conclusión debe tomarse con recelo ya que el número de estudios que no utilizaron estatinas incluidos en este análisis es insuficiente para hacer

un análisis de regresión. Por otra parte, los resultados invitro que demuestran su existencia son difíciles de extrapolar a los eventos clínicos ya que ocurren con concentraciones de estatinas mayores a las empleadas en el humano. Ejemplo de ello, son los efectos sobre la activación de la GTPasa Rho. Por lo anterior, es opinión del autor que los efectos pleiotrópicos no tienen un papel importante en los cambios inducidos en la placa y en la reducción de la mortalidad cardiovascular. Para aceptar que son clínicamente relevantes, se requieren estudios controlados que demuestren que las estatinas pueden modificar el curso de patologías en las que la hiperlipidemia no juega un papel central en su fisiopatología. Ejemplo de ello es la insuficiencia cardíaca, la osteoporosis o enfermedades reumatológicas.

2. Eficacia de las estatinas:

Las estatinas tienen una eficacia similar, pero distinta potencia. 20 mg de lovastatin equivalen a 40 mg de pravastatina, 10 mg de simvastatina y 40 mg de fluvastatina y 5 mg de rosuvastatina. Con las dosis antes mencionadas, el porcentaje de reducción de los niveles de LDL es de 30% en promedio. Las reducciones máximas del colesterol-LDL reportadas han sido obtenidas con rosuvastatina (40 mg/d= 53%) y atorvastatina (80 mg/d= 46%). En promedio por cada vez que se duplique la dosis de una estatina se obtendrá una reducción adicional del 6% en la concentración de colesterol-LDL. Reducciones similares se producen en la concentración de la apoproteína B y en el colesterol total. Las estatinas tienen un efecto pequeño sobre la concentración de colesterol-HDL. El porcentaje de cambios es menor al 10% en la mayoría de los estudios. El incremento máximo informado ocurrió en el estudio Asteroid (+15%), el cual es discretamente mayor al informado en otros estudios que emplean las dosis máximas de otras estatinas (3-5%). La

13 relevancia clínica de dicha diferencia es desconocida. La Lp(a) y la distribución de las subclases de LDL no se modifican con las estatinas. Los inhibidores de la HMGCoA reductasa disminuyen la concentración de todas las subclases de LDL, sin cambiar la proporción representada por las LDL pequeñas y densas.

El efecto de las estatinas sobre la concentración de triglicéridos es motivo de controversia. En promedio, el descenso de la cifra de triglicéridos es directamente proporcional a la dosis empleada oscilando entre 10 y 45%. Los porcentajes mayores se observan en los pacientes con concentraciones de triglicéridos entre 250-400 mg/dl. No son útiles en casos con hipertrigliceridemia aislada. El porcentaje de cambio es directamente proporcional a la reducción obtenida del colesterol y del colesterol-LDL. La disminución de los triglicéridos es primariamente debida a la eliminación de los remanentes; no existen cambios significativos en la concentración de las VLDL. Aún con el empleo de las estatinas más potentes utilizadas a las dosis más altas, pocos casos alcanzan la normalización de la concentración de triglicéridos.

El porcentaje promedio de reducción del colesterol-LDL alcanzado con cada dosis de las estatinas disponibles es mostrado en la tabla 3. La selección de la estatina deberá basarse en el colesterol-LDL basal y la meta a alcanzar. Por ello, no existen estatinas de primera o segunda elección. Para los casos con colesterol-LDL basal menor a 160 mg/dl, cualquiera de las dosis iniciales de las estatinas será suficiente para alcanzar la meta de tratamiento. Para los casos con hipercolesterolemia severa se deberá iniciar el tratamiento con dosis intermedias o altas de las estatinas con mayor potencia. En estudios controlados, la mayoría de los casos pueden alcanzar un colesterol-LDL menor de 100 mg/dl. Por ejemplo, en un estudio multicéntrico mexicano en que se empleo atorvastatina a dosis crecientes hasta alcanzar un colesterol LDL menor de 100 mg/dl, en pacientes con diabetes tipo 2, 70% de los casos con colesterol LDL basal

Tabla 3

Efecto de las estatinas sobre la producción de las VLDL y la tasa de eliminación de las LDL en patologías con y sin sobreproducción hepática de lipoproteínas

Entidad	VLDL PR a		LDL FCR b	
	Placebo	Estatina	Placebo	Estatina
Controles	21 ± 6	ND	0.42 ± 0.13	ND
GFS	33 ± 11	31 ± 10	0.56 ± 0.21	0.42 ± 0.22
HFC típica	35 ± 4	34 ± 5	0.38 ± 0.06	0.46 ± 0.07*
HFC atípica	20 ± 6	22 ± 7	0.19 ± 0.05	0.34 ± 0.04*

Abreviaturas= GFS, glomerulonefritis focal y segmentaria; HFC, Hiperlipidemia familiar combinada; PR, tasa de producción; FCR, tasa fraccional de eliminación

A= mg/kg/d; b= pools/día

* p<0.05 placebo vs estatina

Modificado de Aguilar-Salinas CA, Barrett H, Schonfeld G. Metabolic modes of action of statins in the hyperlipoproteinemias. *Atherosclerosis* 1998;141:203-207

menor de 200 mg/dl alcanzaron la meta de tratamiento con 10 mg/día. Solo un caso requirió una dosis mayor de 40 mg. En los sujetos que tenían colesterol LDL basal mayor de 200 mg/dl, 66% de ellos requirieron 20 mg/día o menos y trece por ciento de ellos necesitaron de la dosis más alta para alcanzar las metas. Sin embargo, esto contrasta con lo que ocurre en la práctica. En la mayoría de los estudios, menos de la mitad de los casos (40% en promedio) con cardiopatía isquémica (o con un riesgo absoluto equivalente) alcanzan y mantienen las metas de colesterol-LDL (< 100 mg/dl) por más de 6 meses. El porcentaje de casos que lo logran ha aumentado en los últimos años en algunos países. Es necesario puntualizar que un alto porcentaje de la responsabilidad es atribuible al médico ya que en la mitad de los casos que no logran la meta, el fracaso es explicado por el uso de una dosis insuficiente al inicio o por no realizar los ajustes necesarios en el seguimiento. El uso

crónico de dosis intermedias o altas de estatinas es limitado por el costo de los fármacos. Una alternativa para aumentar la adherencia es el empleo de estatinas en días alternos. Diversos grupos han demostrado que la administración cada 48 horas de atorvastatina permite alcanzar las metas de tratamiento en un porcentaje similar al observado (20-30%) con la administración diaria del fármaco. Resultados similares han sido descritos con otras estatinas.

Diversos factores genéticos modulan la eficacia de las estatinas. Polimorfismos de diversos genes que participan en el metabolismo de las lipoproteínas o de las estatinas modifican la respuesta a este grupo de fármacos. Al menos 15 de ellos han sido evaluados en más de un estudio, sin embargo, los resultados contradictorios ha sido una constante en el tema. Variante alélicas de varios citocromos han sido asociadas con un mayor riesgo de efectos adversos. Pese al gran número de estudios al respecto, aún no hay evidencia para aplicarlos en la práctica.

3. Evidencias clínicas del beneficio asociado al empleo de estatinas:

- *Mortalidad coronaria:* Múltiples estudios prospectivos han confirmado su eficacia para reducir mortalidad cardiovascular, eventos cardiovasculares totales, insuficiencia cardíaca, revascularizaciones, angioplastía, hospitalizaciones totales, angina inestable y episodios de angor. En los estudios con mayor número de pacientes como el 4S se observó una reducción en mortalidad total. En la tabla 4 se resumen las características de los estudios más citados. Un meta-análisis de los reportes publicados hasta el 2005 resumió la evidencia disponible. Los estudios abarcan casi 280,000 pacientes en

Tabla 4
Estudios controlados que demuestran la eficacia del tratamiento hipolipemiante para disminuir la incidencia de las complicaciones cardiovasculares

Intervención	Tratamiento	Disminución promedio colesterol-LDL (%)	Cambio en la incidencia de eventos coronarios agudos (%)	Cambio en la mortalidad cardiovascular (%)
1. Disminuir el colesterol-LDL	a. Cirugía	-22	-43	-30
	b. Resinas	-9	-21	-32
	c. Dieta	-11	-24	-21
	d. Estatinas dosis iniciales	-20 a 30	-22 a 30	-29
	e. Estatinas dosis altas	-40 a -50*	-44*	-40*
2. Aumentar colesterol HDL/disminuir triglicéridos	a. Fibratos	-10	-23	-22
3. Aumentar colesterol HDL y disminuir colesterol LDL	a. Niacina	-7	-19	El tamaño de muestra no permite una estimación válida
	b. Combinaciones entre resinas, estatinas y niacina	-31	-66	El tamaño de muestra no permite una estimación válida

*Comparado contra placebo
 Modificado de Gordon DJ. Cholesterol lowering reduces mortality: the statins. In: Grundy SM, ed. Cholesterol lowering therapy: evaluation of clinical trial evidence. New York: Marcel Dekker Inc., 2000:299-311 y Brown G, Hinckley K, Zhao X. Simultaneous low-density lipoprotein-C lowering and high-density lipoprotein-C elevation for optimum cardiovascular disease prevention with various drug classes, and their combinations: a meta-analysis of 23 randomized lipid trials. *Cur Opin Lipidol* 2006; 17:631-636.

13 97 estudios aleatorizados y controlados con placebo prevención primaria y secundaria. Dos de los estudios más representativos se describen a continuación: uno incluyó casos en prevención primaria y otro a sujetos en prevención secundaria.

Estudio AFCAPS/TexCAPS (18): Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que incluyó 5608 hombre y 997 mujeres sin cardiopatía isquémica. Las concentraciones promedio del perfil de lípidos de la población fueron: colesterol 221 ± 21 mg/dl, colesterol LDL 150 ± 17 mg/dl, colesterol HDL 36 ± 5 mg/dl y triglicéridos 158 ± 76 mg/dl. Solo el 17% de los casos calificaba para recibir tratamiento farmacológico de acuerdo a las recomendación del NCEP 2001. El tratamiento consistió en el empleo de placebo o lovastatina (20-40 mg/día). El parámetro clínico a evaluar fue el primer evento coronario mayor (definido como infarto del miocardio fatal o no fatal, más angina inestable y muerte súbita). La dosis de lovastatina se aumentó a 40 mg si en la visita del tercer mes el colesterol LDL era mayor de 110 mg/dl. Este cambio fue necesario en el 50% del grupo con lovastatina. Al año de tratamiento 42% de los tratados con lovastatina y 3% del grupo placebo alcanzaron la meta de tratamiento. La reducción promedio del colesterol LDL fue 25%, la de triglicéridos de 15% y el colesterol HDL aumento 6%. El seguimiento promedio fue de 5.2 años. El grupo que recibió el tratamiento activo tuvo una reducción del 35% en la incidencia del primer evento coronario mayor, infarto del miocardio, angina inestable, revascularizaciones y eventos coronarios totales. Contrario a lo descrito en estudios previos, el beneficio se observó desde el primer año de tratamiento. Se observó un menor número de ataques isquémicos transitorios, eventos cerebrovasculares totales y de insuficiencia arterial de miembros inferiores. El mayor beneficio se observó en los casos con colesterol HDL < 40 mg/dl. No se observó una concentración

de colesterol LDL que sirviese como parámetro para predecir el éxito del tratamiento. Al analizar por subgrupos, el beneficio del tratamiento se observó sin importar el sexo, la edad, la coexistencia de hipertensión arterial, diabetes, historia familiar de cardiopatía isquémica prematura o concentración basal del colesterol LDL. Una limitante del estudio es el número reducido de eventos vasculares observados durante el periodo de seguimiento. Por ello, el análisis por subgrupos tiene limitaciones en este estudio. La aportación mayor del estudio AFCAPS/TexCAPS es la demostración del beneficio clínico del tratamiento hipolipemiente aún en sujetos que bajo las recomendaciones actuales no serían candidatos para recibirlo. Su publicación fue uno de los determinantes para la publicación del consenso europeo; sus datos sirvieron para la selección de metas de tratamiento propuesto por este consenso las cuales son aplicables por igual en casos con y sin cardiopatía isquémica.

Estudio LIPID: Estudio a largo plazo, doble ciego, aleatorio que comparó el efecto de pravastatina 40 mg/d y placebo en 9014 pacientes con cardiopatía isquémica. El colesterol total debería estar entre 155 y 271 mg/dl y los triglicéridos por debajo de 445 mg/dl. Las reducciones porcentuales del perfil de lípidos fueron: colesterol 18%, colesterol LDL 25%, triglicéridos 11%. El colesterol HDL aumentó 5%. La reducción en mortalidad cardiovascular, el cual fue el principal parámetro de evaluación del estudio, fue 24% en los tratados con pravastatina (6.4% vs 8.3%, $p < 0.001$). La mortalidad total fue 22% menor. Otras reducciones significativas fueron en la incidencia en infarto del miocardio, accidentes vasculares cerebrales, revascularización, angioplastia, angina inestable, hospitalizaciones y gastos médicos. Al analizar por subgrupos, el beneficio del tratamiento se observó sin importar el sexo, la edad, la coexistencia de hipertensión arterial, diabetes, concentración basal del colesterol LDL o triglicéridos y tabaquismo. La principal aportación del estudio LIPID es la demostración de que el tratamiento

hipolipemiente es capaz de reducir la mortalidad total y el seguimiento a mayor plazo en comparación con otros de los estudios previos.

Otros estudios han confirmado y extendido los resultados de los estudios AFCAPS/TexCAPS y LIPIDS. Los resultados claramente demuestran la eficacia de las estatinas en la prevención de eventos coronarios. Al conjuntar todos los estudios disponibles hasta 2005, en comparación con placebo, las estatinas a dosis convencionales reducen la mortalidad 13% (IC95% 6-19%) y la incidencia del infarto del miocardio fatal o no 26% (IC 95% 19-32%). Los estudios con dosis altas de las estatinas más potentes han abierto un horizonte mayor ya que demostraron que se obtienen beneficios adicionales con el tratamiento hipolipemiente intensivo (al compararlo con las dosis "convencionales"). Sin embargo, el costo de su uso indiscriminado es inadmisibles para cualquier sistema de salud. Por ello, deben ser seleccionados los casos en los que el tratamiento tenga la mayor probabilidad de tener los efectos benéficos esperados.

- *Infarto cerebral:* El beneficio del tratamiento con estatinas se extiende a otras formas de enfermedad vascular aterosclerosa. A partir de la inesperada reducción del número de infartos cerebrales en el estudio 4S, la mayor parte de los estudios con desenlaces clínicos ha incluido como variable secundaria al infarto cerebral. El efecto es mayor en casos que previamente habían tenido un infarto del miocardio. Un meta-análisis que incluyó 90,000 participantes demostró que la reducción del riesgo relativo de infarto cerebral atribuible a las estatinas es 21% (IC 15-27%). Similar a lo descrito para la cardiopatía isquémica, se observó que la reducción del riesgo relativo de tener infarto cerebral es proporcional

al cambio porcentual del colesterol-LDL. Sin embargo, en la mayoría de los estudios el beneficio es menor para la prevención del infarto cerebral comparado con lo alcanzado con la cardiopatía isquémica; la relación 1:1 observada entre el cambio en colesterol-LDL y el riesgo relativo del desenlace no se cumple para el infarto cerebral. La reducción de la incidencia del infarto cerebral también fue observada en los estudios con tratamiento hipolipemiente intensivo (como el TNT).

En el verano de 1999 un consenso multinacional organizado por la National Stroke Association de los Estados Unidos concluyó que las estatinas reducen el riesgo de eventos vasculares cerebrales. Esta conclusión ha tomado tiempo en ser aceptada por todos los consensos debido a que el colesterol no es un predictor mayor de la enfermedad vascular cerebral. En los estudios MRFIT y de Copenhagen se observó una asociación entre hipercolesterolemia e infarto cerebral no hemorrágico, sin embargo, la asociación era significativamente menos relevante que lo observado con la hipertensión arterial. Diversos autores han propuesto que el efecto preventivo sobre el infarto cerebral resulta de los efectos pleiotrópicos de las estatinas (disminución de la trombogenicidad y mejoría de la función endotelial). El meta-análisis que evaluó el efecto de las estatinas sobre la incidencia del infarto cerebral calculó que el beneficio es explicado en 35-80% por los efectos de la reducción del colesterol-LDL, dejando abierta la posibilidad de otros mecanismos de acción. Existen diferencias en la morfología de las placas carotideas con las placas localizadas en las coronarias; las placas carotideas son de mayor tamaño, ocluyen un porcentaje mayor de la luz arterial y contienen mayor cantidad de tejido fibroso. Las diferencias probablemente se deben a la morfología del árbol arterial; empero, las bases fisiopatológicas de la aterosclerosis son similares. Por ello, es

13 improbable que el mecanismo por el que las estatinas previenen eventos vasculares agudos se modifique dependiendo del lecho arterial afectado. Las estatinas disminuyen el grosor de la capa íntima y media de la carótida. El cambio es proporcional a la intensidad del tratamiento hipolipemiante. Esta observación apoya a la remoción de lipoproteínas aterogénicas como el mecanismo primario.

El estudio SPARCL (Stroke Prevention by Agressive Reduction of Cholesterol Levels) es el primer estudio controlado que evalúa la eficacia de una estatina en pacientes con enfermedad vascular cerebral, sin enfermedad coronaria. Incluyó 4731 pacientes con historia de un ataque isquémico transitorio o evento vascular cerebral en los seis meses previos a su inclusión, que tuviesen colesterol LDL entre 100 y 190 mg/dl. Fueron sorteados para recibir atorvastatina 80 mg/d o placebo durante cinco años. El desenlace primario fue la incidencia del primer infarto cerebral (fatal o no). Como desenlaces secundarios se seleccionó a 7 eventos clínicos adicionales (infarto cerebral, ataque isquémico transitorio y eventos coronarios mayores, entre otros). El colesterol-LDL promedio durante el tratamiento fue 61 mg/dl (-53%). El desenlace primario ocurrió en 265 casos tratados con atorvastatina y 311 en el grupo placebo ($p=0.05$). Después de ajustar por confusores, el riesgo relativo del grupo tratado fue 0.84 (IC 95% 0.71-0.99). Se encontró diferencias significativas en todos los desenlaces secundarios, excepto la mortalidad total; la reducción del riesgo relativo varió desde 49% (infarto del miocardio no fatal) a 20% (cualquier evento cardiovascular mayor). Sin embargo, se observó un incremento en el número de infartos hemorrágicos (riesgo relativo 1.66 IC 95% 1.08-2.55) en el grupo tratado con atorvastatina. Sin embargo, el número de casos fue pequeño. La misma observación había sido informada en el estudio HPS. Este posible efecto adverso debiera ser incluido como desenlace de seguridad en futuros estudios.

Los datos del estudio SPARCL extienden la utilización de las estatinas en la prevención del infarto cerebral en casos sin cardiopatía isquémica sintomática. Se requiere tratar 46 casos por 5 años (IC 24-243) para prevenir un infarto cerebral, 29 personas para prevenir un evento cardiovascular mayor y 32 para prevenir una revascularización.

- **Eventos isquémicos agudos:** La capacidad de las estatinas para prevenir la recurrencia de un evento isquémico en pacientes con un evento agudo ha sido evaluado en dos estudios. Esta indicación se exploró porque es el momento en que el riesgo es más alto y por la capacidad del tratamiento de modificar el comportamiento biológico de las placas. El estudio MIRACLE (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) evaluó la eficacia de atorvastatina 80 mg/d comparada contra placebo iniciando el tratamiento durante los primeros 10 días siguientes a un evento coronario agudo. El estudio PROVE-IT comparó 80 mg de atorvastatina contra pravastatina 40 mg/d en una población definida con criterios similares al estudio MIRACLE. En ambos casos se observó una menor incidencia de angina inestable que requiriera manejo intrahospitalario. Sin embargo, otros desenlaces (como el número de infartos) no fueron distintos contra placebo. Esta conclusión fue confirmada en el estudio A to Z en que se comparó, en su primera fase, el efecto de 40 mg de simvastatina contra placebo. No se encontraron diferencias en ninguno de los desenlaces en los primeros 4 meses del estudio. Otros estudios de menor tamaño y análisis post hoc de estudios diseñados con otros fines han mostrado efectos marginales de las estatinas a corto plazo. Por lo tanto, el tratamiento con estatinas en los primeros días después de un evento cardiovascular agudo resulta en beneficios marginales

13 a corto plazo (4 meses o menos). La reducción en el número de desenlaces ocurre generalmente después de 6 meses y alcanza su reducción máxima del riesgo relativo después del segundo año de tratamiento. Pese a ello, el mejor momento para el inicio del tratamiento en los eventos vasculares agudos es durante la hospitalización, ya que aumenta la probabilidad de tener adherencia a largo plazo.

4. *Indicaciones:*

Las estatinas son útiles en todas las formas de hipercolesterolemia como la hipercolesterolemia familiar heterocigota, hipercolesterolemia poligénica, hiperlipidemia familiar combinada y la disbetalipoproteinemia. Las estatinas también son útiles en dislipidemia de pacientes diabéticos ya que no afecta las concentraciones de glucosa y en individuos con enfermedad renal crónica debido a que su excreción es hepática por lo que se acumula poco en pacientes con falta renal. En los casos con cirrosis biliar primaria se han descrito efectos paradójicos con las estatinas. Estos fármacos son útiles en deficiencias enzimáticas del catabolismo del colesterol como la enfermedad de Wolman. No deben ser utilizadas en mujeres embarazadas ya que son teratogénicas en animales de experimentación. Su uso en adolescentes de 11 años o más ha sido evaluado por periodos cortos (atorvastatina a 6 meses, lovastatina a 1 año y pravastatina a 2 años) sin efectos adversos en su crecimiento. Las estatinas no tienen efecto en la esteroidogénesis adrenal o gonadal. El empleo de pravastatina a 2 años se acompañó de reducción en el grosor de la capa íntima y media de la carótida. En Canadá se aprobó en 2005 el uso de atorvastatina en niños y

niñas (después de la aparición de la primera menstruación) de 10 a 17 años con hipercolesterolemia familiar si su colesterol LDL es mayor de 190 mg/dl, o si es mayor de 160 mg/dl en presencia de historia familiar de cardiopatía isquémica prematura o de dos o más factores de riesgo cardiovascular.

5. Costo beneficio del tratamiento con estatinas:

El mejor ejemplo de la utilidad de las estatinas es la hipercolesterolemia familiar. En casos sin cardiopatía isquémica sintomática, el tratamiento con lovastatina por 10 años resultó en prolongación de la esperanza de vida y disminución en costos. En Holanda, la detección y el tratamiento previene 26 eventos coronarios agudos por cada 100 personas tratadas (adultos 20-60 años) por 10 años; la expectativa de vida aumenta 3.3 años. El costo en Inglaterra de cada muerte evitada con el tratamiento por 10 años es \$7000.

En otras condiciones médicas existen múltiples análisis que analizan la relación costo-beneficio de las estatinas. En la mayoría de los casos, las estatinas son consideradas como tratamientos costo eficaces. En general se considera como una intervención costo-eficaz aquella que tenga un costo menor a 50,000 dolares por cada año de vida ganada. En el estudio GREACE, el costo fue 8,350 dolares. La cantidad aumenta en relación inversa con el riesgo absoluto de la población. Así el costo en el estudio 4S (estudio que incluyo casos de muy alto riesgo) varió de 9,000 a 30,000; otros estudios como el CARE y LIPID que incluyeron casos en prevención secundaria informaron costos entre 13,000 y 25,000 dolares por año de vida ganada.

6. Efectos Adversos e Interacciones:

Las estatinas son medicamentos seguros, bien tolerados. Sus efectos adversos más frecuentes incluyen, insomnio, fatiga, intolerancia gástrica y cambios en la función intestinal.

El efecto adverso de mayor importancia es el daño muscular. Su incidencia es difícil de medir con precisión en estudios fase III, ya que condiciones que se conocen aumentan el riesgo de sufrirlas son excluidas. Por ello, los registros de sistemas de seguridad social (en Europa) o de aseguradoras resultan el método más confiable. En Estados Unidos, un informe que resume los datos de 11 aseguradoras colectó la información de 252,460 casos tratados con diversos hipolipemiantes (20). La incidencia de rabdomiolisis por 10,000 personas/año fue 0.44 (IC95% 0.2-0.84) para la atorvastatina, pravastatina y simvastatina, 5.34 (IC95% 1.46-13.68) para la cerivastatina, 2.82 (IC95% 0.58-8.24) para el gemfibrozil y 16.86 (IC95% 0.43-93.6) para la combinación atorvastatina/fenofibrato. El número de casos que requieren de ser tratados para que ocurra un caso de rabdomiolisis fue 22727 para una estatina; en contraste el número es mucho menor en grupos de riesgo (ej. 484 para adultos mayores con diabetes tratados con la combinación estatina +fibrato). El retiro del mercado de una de las estatinas (la cerivastatina) motivó un intenso escrutinio sobre su seguridad. La cerivastatina se asoció una tasa de rabdomiolisis inesperadamente alta comparada contra otras estatinas (1/316,000 versus 1/27.1 millones con el uso de pravastatina). Fue eliminada del mercado en agosto del 2001 debido al reporte de 52 muertes asociadas al fármaco; 31 ocurrieron en Estados Unidos. En todos los casos la muerte fue debida a insuficiencia renal y rabdomiolisis. El número de casos fue mayor con el empleo de las dosis máxima (0.8 mg/d) y en personas que usaron conjuntamente gemfibrozil (en 12 de las 31 muertes ocurridas en Estados Unidos). El mayor riesgo

asociado a la cerivastatina puede ser explicado por más de un mecanismo. La cerivastatina tiene una mayor lipofilidad comparado contra el resto de las estatinas; esta característica permite una mayor concentración en las membranas celulares. Además contiene grupos hidrofóbicos que determinan la interacción del fármaco con los fosfolípidos, alterando con ello la función de las membranas celulares. Además el gemfibrozil compite por la citocromo por la que el medicamento es eliminado y evita la glucuronidación de la estatina, resultando en un aumento de varias veces en su concentración sanguínea de la cerivastatina.

Los mecanismos del daño muscular causado por las estatinas se desconocen. Las estatinas inducen inestabilidad en la membrana celular del miocito y activan la cascada proteolítica intracelular dependiente de la ubiquitina. En el tejido muscular aumenta la cantidad de lípidos y disminuye la cantidad y función de las mitocondrias.

Se han propuesto definiciones para los diversos grados de daño muscular resultante de las estatinas. El término "miopatía" aplica para cualquier grado de daño muscular o síntoma relacionado. "Miopatía sintomática" se refiere a dolor muscular, debilidad y calambres. Los síntomas generalmente se limitan a músculos grandes proximales, son bilaterales y se resuelven antes de 2 meses de la suspensión del fármaco. Pueden presentarse en cualquier momento; no son exclusivos del inicio del tratamiento. "Miopatía asintomática" aplica para cualquier elevación de CPK en ausencia de síntomas musculares. "Elevación moderada de CPK" son definidos como valores altos pero menores a 10 veces el límite superior normal. "Elevaciones moderadas de CPK" se definen por concentraciones entre 10 y 50 veces el límite superior normal. "Elevaciones severas de CPK" son aquellas que rebasan 50 veces el límite superior normal. El Programa Nacional de Educación en Colesterol define rhabdomiolisis como valores de CPK 10 veces mayores al límite

13 superior normal en presencia de daño renal agudo. En cambio la FDA, limita la definición a CPK > 50 veces el límite superior normal ($o > 10,000$ U/l) más daño renal.

Por lo anterior el daño muscular varía desde síntomas musculares libres de cambios en la concentración de CPK, hasta rabdomiolisis. Las definiciones empleadas son laxas, lo que probablemente infraestima la magnitud del problema. La miopatía por estatinas aumenta su frecuencia en relación con la dosis y la concentración sanguínea alcanzada; es independiente de la concentración alcanzada de colesterol-LDL. La incidencia es menor con las estatinas hidrofílicas (pravastatina, rosuvastatina, fluvastatina), sin embargo, también pueden ser causa de miopatía. Algunas condiciones aumentan el riesgo de miopatía. Ejemplo de ello es la edad mayor de 70 años, depuración de creatinina < 30 ml/min), insuficiencia hepática, el empleo de medicamentos que utilizan la citocromo CYP 3A4 (cicloporina, drogas hipolipemiantes (fibratos, ácidos nicotínico), claritromicina, ketoconazol, fluoxetina, fluconazol, mibefradil, verapamil, eritromicina e itraconazol). Otras entidades también se asocian a miopatía, sin embargo no están incluidas en las recomendaciones para prescribir de la FDA. Ejemplo de ello son la proteinuria, miopatía pre-existente (CK 2-5 veces el límite superior normal), enfermedad aguda intercurrente, cirugía, ejercicio intenso, hipotiroidismo y el pertenecer a algunos grupos étnicos (asiáticos). Algunos productos herbolarios (como el hongo de arroz rojo) contienen lovastatina. El jugo de algunas frutas (ej. la toronja) compite con el catabolismo de las estatinas.

Existe controversia sobre el empleo sistemático de la CPK en el seguimiento. La FDA no recomienda su medición en pacientes asintomáticos, debido a que su frecuencia generalmente es menor al 3% (aún en pacientes en tratamiento a dosis máximas de estatinas potentes) y en pocos casos se requiere la suspensión del medicamento. En contraste sugiere su me-

dición en todo caso que tenga síntomas musculares durante el tratamiento.

Las estatinas deben ser suspendidas en todo caso con síntomas musculares hasta conocer el valor de CPK. El tratamiento puede continuar si los síntomas no modifican la calidad de vida y el valor de CK es menor a 10 veces el límite superior normal. El tratamiento deberá suspenderse si los síntomas impiden las actividades habituales (sin importar el valor de CPK) o si existen elevaciones mayores de 10 veces el límite superior normal. Una vez que los síntomas desaparecen, puede intentarse una estatina distinta. Sin embargo, existen casos en que el efecto adverso ocurre con todos los fármacos de este grupo. No se recomienda realizar una biopsia muscular; la suspensión del medicamento es suficiente para resolver los síntomas.

La neuropatía periférica y el deterioro de la función cognitiva ha sido implicados como eventos adversos relacionados a las estatinas. La evidencia no es suficientemente sólida para asumir una relación causal. Por el contrario, existen estudios en desarrollo para evaluar la capacidad de evitar el deterioro cognitivo del adulto mayor con el uso de estatinas.

Elevaciones transitorias de transaminasas (> 3 veces el límite superior normal) son encontradas en <1% de los casos tratados con dosis convencionales; el porcentaje aumenta a 3% con el empleo de las dosis máximas de las estatinas con mayor potencia. Lo mismo ocurre en pacientes que ingieren alcohol. En el 70% de los casos, la anomalía desaparece aún sin que la estatina sea suspendida. Por ello, se ha recomendado suspender el medicamento solo si la anomalía está presente en al menos dos ocasiones. La FDA recomienda la medición de las enzimas hepáticas durante el primer mes de tratamiento. La incidencia de falla hepática es igual en los casos tratados con estatinas comparado con la población general.

Las estatinas pueden ser causa de proteinuria. Su frecuencia es proporcional a la potencia y la dosis de la estatina.

Por ejemplo, ocurre en el 0.2% usando rosuvastatina 5mg/d y en el 1.2% cuando se emplea la dosis de 40 mg/d. También ha sido descrito con el empleo de la dosis máxima de otras estatinas. La proteinuria es de origen tubular y esta compuesta por proteínas de peso molecular menor a la albumina (< 20kDa). El defecto es reversible y es probablemente asociado a menor producción de colesterol en las células tubulares proximales. Un panel recientemente concluyó que este efecto adverso no es causa de daño renal crónico. El efecto sobre otros desenlaces como cáncer, osteoporosis, enfermedades autoinmunes han sido motivo de controversia y especulación. Los resultados en estudios con desenlaces clínicos no han tenido resultados concluyentes al respecto.

b. Ezetimibe:

El ezetimibe es un inhibidor selectivo de la absorción de colesterol en el intestino. Su efecto se extiende al colesterol derivado de la bilis y al proveniente de la dieta (incluyendo al fitoesterol). La inhibición es potente y específica; su acción es independiente de la acción de los transportadores ABCG5/G8. Por ello, el ezetimibe es eficaz en el tratamiento de la beta-sitosterolemia (aún cuando no existen ABCG5/G8 funcionales). La proteína NPC1L1 (Nieman Pick C1 Like 1) es indispensable para la acción del ezetimibe; por ello, se cree que regula la absorción de colesterol. La ausencia de la proteína resulta en acumulo de lípidos en los endosomas y la incapacidad para ser transportados al Golgi y a la membrana celular. La respuesta al ezetimibe esta ausente en ratones en que se ha eliminado la expresión de NPC1L1, lo que sugiere que la NPC1L1 es el blanco de acción del fármaco. Sin embargo, esto no ha sido confirmado ya que NPC1L1 esta localizado primariamente en el interior del enterocito y el medicamento disminuye la transcripción de la

proteína en el enterocito. Además, existen resultados contradictorios sobre si el ezetimibe se une a la NPC1L1. En apoyo a la idea de que NPC1L1 participa en el mecanismo de acción del ezetimibe se encuentran las diferencias significativas en respuesta al medicamento resultantes de variaciones en los alelos de NPC1L1. Al menos otras dos proteínas han sido propuestas como los mecanismos por los que actúa el ezetimibe (y por consecuencia, participan en la absorción de colesterol).

El ezetimibe sufre una rápida glucuronidación en el intestino y en el hígado. Esta característica permite su incorporación a la circulación enterohepática, lo que extiende su vida media a 22 horas y permite su administración una vez al día. No se modifica su farmacodinamia con la edad, género y la presencia de daño hepático o renal. No afecta el metabolismo de otros fármacos hipolipemiantes o de anticoagulantes.

La dosis de 10 mg/d reduce 54% la tasa de absorción de colesterol. Como resultado, disminuye la concentración sanguínea de colesterol 15-20%. Su efecto hipolipemiante es limitado debido a que la pérdida de colesterol en las heces es compensada por un aumento en la tasa de síntesis de colesterol en el hígado (+ 89%). Tiene efectos neutros sobre los triglicéridos y en el colesterol-HDL (+3.5%). No tiene efectos adversos relevantes. No es causa de síntomas digestivos ni de malabsorción intestinal ya que la inhibición de la absorción es específica para el colesterol. Existen algunos casos aislados en que el medicamento se asoció a miopatía y pancreatitis. El ezetimibe está indicado en casos cuyo colesterol LDL basal no sea 15% mayor de la meta de tratamiento y que no hubiesen tolerado el uso de una estatina. El medicamento es útil en el tratamiento de la sitosterolemia. Reduce en 21% la concentración de sitosterol y en 24.3% la de campesterol.

La principal utilidad del ezetimibe es su empleo combinado con una estatina. La inhibición de la HMGCoA mediada por la estatina evita el aumento de la producción hepática de

13

colesterol asociado al ezetimibe; en consecuencia, las estatinas y el ezetimibe potencian sus efectos. Como resultado, al agregar el ezetimibe, dosis pequeñas de una estatina reducen el colesterol-LDL en una proporción similar a lo obtenido con la dosis máxima del mismo fármaco. Por ejemplo, 80 mg de simvastatina reduce la concentración de colesterol-LDL en 45%; en contraste, la combinación simvastatina 10mg + ezetimibe 10 mg aporta una reducción de 42%. La adición de ezetimibe permite aumentar el porcentaje que alcanza las metas de tratamiento de 18.9% a 71.5% sin modificar la dosis de la estatina. La combinación aumenta en promedio 21% la reducción porcentual del colesterol-LDL obtenido con una estatina. También existe una reducción en la concentración de triglicéridos (18-24%) y un incremento en el colesterol-HDL (8-11%). La potenciación del efecto de las estatinas con el ezetimibe ocurre con todos los inhibidores de la HMGCoA. La combinación permite alcanzar reducciones mayores al 30% del colesterol-LDL sin el empleo de dosis altas de una estatina. Este efecto es relevante para los casos que no toleran las dosis altas de las estatinas. Sin embargo, el perfil de seguridad de la combinación es igual que el de la estatina empleada como monoterapia.

Aún más, la combinación ezetimibe más dosis máximas de las estatinas más potentes permiten cambios en el colesterol-LDL que no habían sido posible de alcanzar con otras combinaciones de hipolipemiantes. La combinación ha duplicado el porcentaje de casos con hipercolesterolemia familiar heterocigota que alcanzan las metas de tratamiento. La combinación es útil también en la hipercolesterolemia familiar homocigota; aumenta en 14% la reducción porcentual obtenida con la dosis máxima de una estatina. Sin embargo, su empleo no permite alcanzar las metas deseadas de colesterol-LDL.

c. Secuestradores de sales biliares:

Son polímeros de cadena larga conteniendo grupos iónicos con carga fuertemente positiva. Dentro de este grupo se incluye la colestiramina, el colestipol y el colesevelam. Son resinas que no son degradadas por las enzimas digestivas, por lo que se excretan sin cambios en las heces, de ahí que no tienen efectos adversos sistémicos. Han sido utilizados desde hace más de 30 años. Por mucho tiempo fue el único tratamiento disponible para el manejo de la hipercolestolemia

Las resinas actúan al unirse a los ácidos biliares en el intestino delgado limitando su absorción en el íleon, de esta manera al interrumpir la circulación enterohepática incrementa su excreción fecal, disminuyendo la concentración intrahepática de colesterol y sales biliares lo que activa mecanismos compensatorios en el hígado. Incrementan la actividad de 7 alfa-hidroxilasa, la enzima limitante en la síntesis de ácidos biliares y aumentan el número de receptores hepáticos para LDL. Un incremento secundario en la síntesis de colesterol puede resultar por aumento de la actividad de HMG Co-A reductasa, la enzima limitante en la síntesis de colesterol, lo que disminuye su eficacia. El efecto de las resinas comienza a ser detectable después de 4 a 5 días de iniciar la terapia, aunque su acción máxima se alcanza alrededor de las 6 semanas. La respuesta a estos medicamentos es variable aunque puede alcanzar una reducción del 15 al 30% de los niveles de LDL colesterol con la dosis equivalente de colestiramina de 8 a 24 gramos al día.

La pérdida de sales biliares activan los receptores FXR hepáticos los que incrementa la síntesis de triglicéridos y la secreción de VLDL. Como resultado aumenta 5 a 30% las concentraciones plasmáticas de triglicéridos. Por esta razón están contraindicados como monoterapia en pacientes con hipertrigliceridemia. En pacientes con concentraciones de triglicéridos bajos, el incremento a niveles séricos de éstos es

pequeño y transitorio, desapareciendo después de 3 a 4 semanas de terapia.

Las resinas disminuyen el colesterol-LDL 15-18%; su efecto sobre el colesterol total es menor (-10%). Al emplearse en combinación con una estatina, se potencia el efecto hipolipemiante de la estatina a magnitudes similares a lo descrito con el ezetimibe. Las resinas no son efectivas en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigotas debido a que los receptores activos de LDL no están presentes.

La dosis usual de colestiramina es de 4 a 16 gramos (dosis máxima de 24 gramos) y de colestipol de 5 a 20 gramos (dosis máxima de 30 gramos). Siempre debe de prescribirse estos medicamentos indicando con dosis bajas y el objetivo es alcanzar efecto terapéutico con el mínimo de reacciones adversas.

La colestiramina y el colestipol nunca deben de ser tomada en forma seca, deben ser disueltas en líquido (agua, jugo de frutas). Para minimizar sus efectos adversos gastrointestinales deben de administrarse justo antes o con las comidas. Durante el período en el cual se están buscando la dosis óptima se deben de realizar determinaciones de colesterol y triglicéridos a intervalos de 6 semanas, Cuando la dosis apropiada es alcanzada las determinaciones de lípidos pueden hacerse en intervalos de 4 meses.

La mayor limitante de la colestiramina y el colestipol son sus efectos adversos, los cuales son predominantemente gastrointestinales. El principal problema es la constipación, la cual se presenta hasta en un 40% de los pacientes, sin embargo este problema puede ser minimizada por la ingestión de abundante líquido y fibra soluble. También puede presentarse esofagitis de reflujo y dispepsia. Los secuestradores de ácidos biliares tienen la posibilidad de ligarse a cualquier otro fármaco y con ello disminuir su concentración sérica. Para evitar interferir con la absorción de otros fármacos es recomendable tomar los medicamentos una antes ó 3 horas después de las resinas.

La utilidad de las resinas en la prevención de enfermedad cardiovascular fue demostrada en tres estudios controlados (ej. Estudio de las Clínicas de Lípidos de Norteamérica). En conjunto, incluyeron 1992 casos. La reducción de la concentración de colesterol alcanzada durante el tratamiento fue 9%. La incidencia de enfermedad cardiovascular disminuyó 21% y la mortalidad cardiovascular se redujo 32%. Además han sido empleadas en combinación con el ácido nicotínico en un intento de demostrar la regresión de la aterosclerosis (ej. Estudio FATS).

En resumen, las resinas pueden ser de utilidad en combinación con otros hipolipemiantes en casos con hipercolesterolemia severa. Su uso como monoterapia se limita a individuos con intolerancia a las estatinas. Están contraindicadas en la disbetalipoproteinemia.

II. Fármacos de elección para la hipertrigliceridemia aislada:

La base del tratamiento de la hipertrigliceridemia es la dieta y alcanzar el peso ideal. La suspensión de la ingesta de alcohol, la reducción del consumo de azúcares simples y grasas son las metas fundamentales del tratamiento. Sin embargo, con frecuencia no es posible alcanzar su normalización con estas medidas. Se recomienda el tratamiento farmacológico en pacientes con cardiopatía isquémica, historia familiar de cardiopatía isquémica prematura, y colesterol-HDL < 35 mg/dl y en aquellos debidos a etiologías primarias. La causa más frecuente de falla al tratamiento es el abandono de la dieta, aún en pacientes tratados con fármacos.

a. Fibratos:

Esta familia de fármacos esta compuesta por el clofibrato, el gemfibrozil, el bezafibrato, el fenofibrato, el etofibrato y el ciprofibrato. El gemfibrozil tiene una estructura distinta a las drogas de este grupo, sin embargo la mayoría de sus efectos biológicos son similares. Todos son ligandos debiles de los receptores nucleares PPAR alfa (receptor de los activadores de la proliferación de los peroxisomas alfa); el bezafibrato es el único que también se une a otros receptores PPAR. La baja afinidad de los fibratos por sus receptores tiene implicaciones clínicas ya que disminuye su eficacia y aumenta su seguridad. El efecto clínico principal de estos medicamentos es modificar la concentración y la composición de las lipoproteinas de muy baja densidad (VLDL) y de densidad intermedia (IDL). Como resultado la concentración de triglicéridos en ayuno y postprandial disminuyen. La reducción de la concentración de triglicéridos oscila del 20 -70%. Están indicados en el tratamiento de la disbetalipoproteinemia, hiperlipidemias mixtas, dislipidemias secundarias a diabetes, resistencia a la insulina o daño renal o cualquiera otra que se caracterice por acumulo de estas lipoproteinas.

1. *Mecanismo de acción:*

Los fibratos son ligandos debiles de los receptores nucleares PPAR alfa el cual pertenece a la superfamilia de receptores de hormonas esteroides. Este grupo de receptores fue descrito en ratones por su capacidad para inducir la proliferación de peroxisomas, organélos encargados en la síntesis y oxidación de lípidos y el catabolismo de diversos compuestos. Sin embargo, durante años se desconoció su función en el humano en quien no inducen proliferación de los peroxisomas. Sus

ligandos naturales son ácidos grasos de cadena larga y diversos eicosanoides, producidos preferentemente en el hepatocito. En animales, la deficiencia de la sintasa de ácidos grasos resulta en un fenotipo similar al de la deficiencia de los receptores PPAR alfa. Esta observación sugiere que los ácidos grasos liberados a la circulación por los adipocitos no son capaces de activar los receptores PPAR alfa hepáticos; en contraste, el tratamiento con fibratos revierte las anomalías resultantes de la deficiencia de la sintasa de ácidos grasos.

Los receptores PPAR alfa están localizados predominantemente en hígado, músculo, miocardio, riñones, las células endoteliales y los adipocitos. Múltiples genes contienen elementos de respuesta a los PPAR. Por la acción sobre el gen de la lipasa lipoproteica se explica el aumento de su actividad; el descenso de la concentración de la apoCIII se explica por la represión de su gen; el aumento de la β - oxidación de los ácidos grasos es explicado por su acción sobre el gen de la acylCoA deshidrogenasa de cadena media y el citocromo CYP4A6. Las acciones de los fibratos sobre los factores de coagulación pueden ser explicadas por la presencia de PPREs en los genes correspondientes. Los PPAR-alfa inhiben la expresión de genes relacionados al proceso inflamatorio como el factor nuclear kappa beta y aumenta la expresión de su inhibidor (IKB alfa).

Algunos de los efectos de la activación PPAR no son debidos al inicio o a la inhibición de la transcripción; la activación PPA alfa en forma indirecta regula la expresión de diversos genes al competir por los cofactores que regulan la función de otros receptores nucleares (ej. LXR, FXR). Por este mecanismo ocurren algunas de las acciones mediadas por los fibratos como la menor producción de la proteína C reactiva en respuesta a la IL-6. Además, la actividad de los PPAR alfa puede ser modificada por modificaciones post-transcripcionales de su estructura. Por ejemplo, la acetilación y la fosforilación alteran su capacidad para activar o reprimir diversos genes.

13

En el humano, la activación de los receptores PPAR-alfa coordinan una respuesta metabólica caracterizada por aumento de la depuración de los ácidos grasos del plasma; esta vía es la primera respuesta que se activa para mantener niveles normales de los ácidos grasos en plasma. Para desencadenar tal respuesta es necesaria la presencia de leptina. La activación PPAR alfa aumenta la expresión de las proteínas que transportan los ácidos grasos al interior de la célula (ej CD36 y FABP). Los ácidos grasos intracelulares son utilizados para generar energía por medio de su oxidación. Aumenta la expresión de la CPT-1 (carnitin palmitoiltransferasa), enzima encargada del transporte de los ácidos grasos a la mitocondria. Las principales enzimas que participan en la oxidación de los ácidos grasos (ej acyl coA sintetasa) tienen PPAR y aumentan su expresión en respuesta a los fibratos. Por lo tanto, los ácidos grasos son destinados para ser oxidados; el porcentaje que es utilizado para la síntesis de triglicéridos disminuye. La duración de este efecto es corta; la depuración de los ácidos grasos a largo plazo es mediada por la activación de otra variedad de receptores PPAR: los PPAR gama, los cuales se encargan de facilitar el depósito de los ácidos grasos en el tejido adiposo.

Los fibratos reducen la concentración de triglicéridos aumentando la eliminación y disminuyendo la producción de algunas de las lipoproteínas que los transportan. Los mecanismos que explican su acción hipolipemiente son

- Aumento de la eliminación de las lipoproteínas que transportan los triglicéridos: Esta acción la realizan al estimular la síntesis y el transporte a la superficie externa de las células endoteliales de la lipasa lipoproteica. Además, los fibratos aumentan la actividad de la enzima al disminuir la concentración sérica de algunos de sus inhibidores (la apoproteína CIII y los ácidos grasos libres) e inducen la expresión de la apoAV (la cual estimula la

actividad de la lipasa lipoproteica). El aumento de la actividad de la enzima es alrededor de 30%. Los sitios activos de la enzima se saturan en presencia de concentraciones moderadamente altas de partículas ricas en triglicéridos, las cuales compiten entre sí por su unión a la enzima. Un aumento en 30% de la actividad de la lipasa, inducido por los fibratos, es insuficiente para normalizar la concentración de triglicéridos en casos con triglicéridos muy elevados. Por ello, los fibratos son poco eficaces como tratamiento único en pacientes con quilomicronemia. En estos casos, primero se debe inhibir la producción hepática e intestinal de lipoproteínas ricas en triglicéridos (por medio del ayuno o una dieta baja en grasas y azúcares simples) lo que desatura los sitios catalíticos de la enzima y permita que el aumento de la actividad de la lipasa tenga los efectos esperados.

- Los fibratos facilitan la eliminación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) debido a cambios en su conformación que facilitan su unión al receptor-LDL. Estos cambios son debidos a la disminución de su concentración de triglicéridos. Las LDL formadas tienden a ser de mayor tamaño y menor densidad. Diversos autores han demostrado que los fibratos disminuyen la proporción de las LDL representada por las subclases pequeñas y densas. Debido a que su efecto es indirecto y que no modifican significativamente el número de receptores-LDL, su capacidad para reducir la concentración de colesterol-LDL es pobre en pacientes con hipercolesterolemia y niveles normales de triglicéridos. Un mecanismo complementario para explicar los cambios en la composición de las LDL es la disminución de la actividad de la enzima CETP (proteína de transferencia de ésteres de colesterol) la cual intercambia colesterol y triglicéridos entre las VLDL-IDL-LDL y las HDL's. La

concentración de esta enzima no se modifica con estos fármacos. La disminución de su actividad puede ser explicada por la reducción del número de lipoproteínas ricas en triglicéridos, el cual es uno de los determinantes principales de la actividad de la CETP

- Disminución de la producción de las lipoproteínas ricas en triglicéridos: Esta acción es complementaria y menos importante que el aumento de la depuración de las partículas ricas en triglicéridos para explicar las acciones hipolipemiantes de los fibratos. Los fibratos disminuyen la producción hepática de lipoproteínas, al disminuir la concentración plasmática de ácidos grasos libres, los cuales son un potente estímulo para la secreción de lipoproteínas en el hígado. El descenso de la concentración de ácidos grasos es explicable por disminución en su liberación al plasma y aumento de su captación por los adipocitos.

Los fibratos aumentan la concentración de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en el humano por varios mecanismos: aumento de la actividad de la lipasa lipoproteica, mayor síntesis de las apoproteínas AI y AII y disminución de la tasa de depuración de las HDL.

Además de sus efectos sobre los lípidos séricos, los fibratos tienen otras acciones que pueden modificar la progresión de una placa de aterosclerosis. La mayoría de los fibratos reducen la concentración de algunos factores de coagulación, mejoran la fibrinólisis y disminuyen la reactividad plaquetaria. De estas acciones, la más consistentemente reportada es sobre el fibrinógeno. El efecto de los fibratos sobre la aterosclerosis ha sido evaluado en animales de experimentación, obteniéndose resultados controversiales. Existen diferencias entre las especies que impiden extrapolar los resultados de modelos murinos al humano. En animales sanos, los fibratos inducen una respuesta

pro-inflamatoria (aumenta MCP-1 e IL-8). En contraste, en las placas de ateroma de ratón, los fibratos disminuyen la expresión de MCP-1. Aún más, la eliminación de la expresión de los receptores PPAR alfa protege contra la aterosclerosis inducida por la deficiencia de la apoE. En contraste, el empleo de fibratos disminuye en forma moderada el tamaño de las placas de ateroma. La capacidad de los fibratos para disminuir la progresión de la aterosclerosis ha sido confirmada en otros modelos experimentales. Por lo anterior, el lector deberá ser cuidadoso al analizar estudios que evalúan el efecto de los fibratos sobre la aterosclerosis; diferencias metodológicas impiden extrapolar los datos al humano.

2. Eficacia:

La disminución de la concentración de triglicéridos es explicada por una reducción de la concentración de las VLDL's grandes (50%) y en menor medida por cambios en las VLDL's pequeñas (30%). Los fibratos son poco útiles en el tratamiento de la hipercolesterolemia. En población general, el colesterol de LDL baja de 5 a 25%. La reducción del colesterol-LDL es mínima en pacientes con hipercolesterolemia. La reducción del colesterol-LDL es significativamente mayor en pacientes con dislipidemias mixtas. En pacientes con hipertrigliceridemia moderada a severa puede observarse un aumento transitorio del colesterol-LDL, al corregirse la concentración de triglicéridos. Sin embargo, el aumento se corrige en 4 a 6 semanas y es debido a un incremento de la conversión de las VLDL en LDL, el cual es consecuencia de un aumento de la actividad de la lipasa lipoproteica. Este efecto es temporal y sin ninguna repercusión clínica. A diferencia de las estatinas, los fibratos cambian la distribución de las subclases de LDL disminuyendo

la proporción representada por las LDL pequeñas y densas, las cuales son las partículas más aterogénicas.

Los fibratos aumentan la concentración del colesterol-HDL debido principalmente a la reducción de los triglicéridos séricos. En pacientes con hipoalfalipoproteinemia aislada el colesterol-HDL aumenta 15-20%. Durante el tratamiento aumentan las subclases de HDL conocidas como LpAI:AII (por su contenido de ApoAI y AII). Si se utilizan métodos no inmunológicos para aislar las subclases de HDL, la subfracción que aumenta es la de las HDL3.

Existen pocos estudios que comparen directamente los distintos fibratos entre sí. Las diferencias son pequeñas entre ellos. El fenofibrato y el ciprofibrato disminuyen el colesterol-LDL, el colesterol no HDL y la apoB en mayor proporción que el gemfibrozil; sin embargo, las diferencias carecen de relevancia clínica.

3. Evidencias clínicas del beneficio asociado al empleo de fibratos:

Los resultados del estudio VAHIT probablemente son la evidencia más fuerte del beneficio obtenido con el empleo de los fibratos en la prevención de eventos vasculares. Se incluyeron entre 1991 y 1993, 2531 casos con cardiopatía isquémica demostrada, con edad menor de 74 años, colesterol-HDL < 40 mg/dl, colesterol-LDL < 140 mg/dl y triglicéridos < 300 mg/dl en 20 hospitales de veteranos. El tratamiento consistió en 1200 mg de gemfibrozil o placebo. El parámetro principal fue la combinación de infarto del miocardio no fatal y muerte cardiovascular. El seguimiento promedio fue de 5.1 años. La adherencia al tratamiento fue de 75%. Los valores promedios al inicio fueron: colesterol-HDL 32 mg/dl, colesterol-LDL 111 mg/dl, colesterol 175 mg/dl, triglicéridos 160 mg/dl, edad 64

años, 25% eran diabéticos y 57% eran hipertensos. El gemfibrozil se asoció a un aumento del 6% en el colesterol-HDL (34 vs 32 mg/dl), descenso de 4% del colesterol total (170 vs 177mg/dl, $p < 0.001$), disminución de 31% en los triglicéridos (115 vs 166 mg/dl, $p < 0.001$). No hubo cambios en el colesterol-LDL. El tratamiento se asoció a una reducción de 22% en los eventos vasculares (IC 7-35%, $p < 0.001$), 29% en accidentes vasculares cerebrales (IC 2-48%, $p = 0.04$), ataques isquémicos transitorios (IC 33-75%, $p < 0.001$) y endarterectomía carotídea (IC 37-80%, $p < 0.001$). El estudio VA-HIT demuestra que es posible reducir la mortalidad cardiovascular al disminuir la concentración de triglicéridos y aumentar el colesterol-HDL sin modificar el colesterol-LDL. Se requieren tratar 23 casos por cinco años para prevenir un evento vascular. Este número es similar a lo observado con estatinas en prevención secundaria. El estudio VA-HIT es una prueba de que es posible reducir la mortalidad cardiovascular sin modificar el colesterol-LDL

Una serie de reportes post-hoc han derivado del estudio VA-HIT. El gemfibrozil, pese a que se asoció a un incremento pequeño del colesterol-LDL, disminuyó la cantidad de las LDL, en especial la de las subclases pequeñas y densas. El tratamiento resultó en aumento de las HDL pequeñas (HDL-3). El beneficio del tratamiento ocurrió solo en los casos con síndrome metabólico o diabetes (como también ocurrió en el estudio de Helsinki). En estos subgrupos, la reducción de la mortalidad total alcanzó significancia estadística. En personas con diabetes tipo 2, se redujo la mortalidad cardiovascular 41% y la mortalidad total 22%. El determinante mayor de la reducción de la mortalidad cardiovascular fue el incremento en el colesterol-HDL. Por cada 5 mg que aumentó, se redujo 11% la mortalidad cardiovascular. Paradójicamente, los casos con síndrome metabólico o diabetes fueron los que tuvieron una menor respuesta en el colesterol-HDL pese a que fue el grupo con mayor reducción en el número de desenlaces. Los

datos combinados de los estudios VA-HIT y Helsinki demuestran que los fibratos son de particular utilidad en pacientes con síndrome metabólico y diabetes. Es probable que su uso deba limitarse a estas poblaciones. Por último, por medio de análisis multivariado los autores estimaron que el 78% del beneficio es explicado por mecanismos distintos al cambio en el perfil de lípidos.

4. *Indicaciones:*

Sus indicaciones son hipertrigliceridemia que no responde a dieta, disbetalipoproteinemia e hiperlipidemias mixtas. Cabe aclarar que el tratamiento fundamental de la hipertrigliceridemia es dietético y no farmacológico, por lo que en caso de no observarse la respuesta esperada, la causa se encuentra generalmente en un consumo alto de azúcares simples, alcohol o grasa saturadas. La respuesta a los fibratos en la disbetalipoproteinemia generalmente es mayor a la observada en otras dislipidemias. Son útiles en el tratamiento de la dislipidemia asociada a la diabetes, la obesidad e insuficiencia renal. En el tratamiento de las dislipidemias mixtas con frecuencia se requiere el empleo combinado con una estatina.

-Hipertrigliceridemia: La capacidad de los fibratos para reducir la concentración de triglicéridos es muy semejante. El medicamento redujo significativamente los triglicéridos (33 - 50%), aumento el colesterol HDL alrededor del 5% y tuvo poco efecto sobre el colesterol-LDL. En estudios con seguimientos cortos, en que se han incluido alrededor de 800 casos cambios similares han sido descritos excepto que el colesterol LDL aumenta temporalmente. La lipemia postprandial disminuye en forma proporcional al decremento en los triglicéridos de ayuno.

Nuestro grupo evaluó la eficacia del medicamento en un estudio multicéntrico (Estudio CIPROAMLAT) que incluyó 437

casos de 25 clínicas de México (n=152), Brazil (n=129), Chile (n=78) y Colombia (n=78). Se utilizó un diseño que reflejará la eficacia del fármaco en la práctica diaria. Se incluyeron casos entre 30 y 70 años con valores de triglicéridos de 150 a 350 mg/dl acompañados de colesterol HDL bajo (≤ 40 mg/dl en mujeres y de 35 mg/dl en hombres). El colesterol LDL debía ser menor de 160 mg/dl. Los pacientes recibieron ciprofibrato (100 mg/d) por la noche. Se recomendó el consumo de una dieta siguiendo las recomendaciones del Programa Nacional de Educación en Colesterol del 2001. Los casos fueron evaluados al inicio y 4 meses después. El parámetro primario de eficacia fue el porcentaje de cambio de la concentración de triglicéridos. Casi la mitad de los casos tenían sobrepeso (índice de masa corporal entre 25 y 30 kg/m² (n=221)); un 32.5% adicional era obeso (n=142). La diabetes estuvo presente en 125 casos (28.7%). El medicamento fue suspendido por 117 individuos (26.7%). En la mayoría de los casos la suspensión no fue debida a efectos adversos. Se observó una disminución de 44% (p < 0.001) en la concentración de triglicéridos y un aumento en el colesterol HDL de 10.1% (p < 0.001). Se observaron descensos significativos en el colesterol no-HDL (19.2%, p < 0.001) y en el colesterol total (14.9%, p < 0.001). En contraste, el colesterol LDL tuvo un cambio limitrofe (-5.4%, p < 0.001). Casi la mitad de los casos (n=191, 43.7%) alcanzaron la meta de tratamiento (triglicéridos < 150 mg/dl). El colesterol HDL "se normalizó" (> 40 mg/dl) en el 51% (n=223). Además, más de la mitad de los casos (63.15%, n=276) redujeron la concentración de colesterol no-HDL a < 160 mg/dl y un número discretamente menor (56.2 %) alcanzaron un colesterol LDL < 130 mg/dl. La normalización de las concentraciones de triglicéridos y de colesterol HDL se obtuvo en 129 casos (29.5%).

Se observaron diferencias en la respuesta al tratamiento en los casos con un índice de masa corporal > 25 kg/m² comparado contra los sujetos delgados. La respuesta en el

13

colesterol noHDL fue mayor en los sujetos con exceso de peso. El mismo fenómeno había sido descrito en el estudio VAHIT que se describirá en los siguientes párrafos. No se observaron casos con miopatía o con elevación de la concentración de la creatin kinasa o de transaminasas mayores de 3 veces el límite superior del rango de referencia.

Pocos estudios han comparado su eficacia contra otros fibratos en este tipo de hiperlipidemia. La mayoría no ha encontrado diferencias significativas entre ellos. Finalmente, la lipemia postprandial disminuye en forma proporcional al decremento en los triglicéridos de ayuno.

- **Hipercolesterolemia:** El cambio en colesterol-LDL generalmente es alrededor del 10%. La reducción del colesterol-LDL es ligeramente mayor durante la administración de ciprofibrato que con el clofibrato, bezafibrato (22.4 vs 17.2%) y el gemfibrozil (21 vs 10.5%); es similar a lo alcanzado con fenofibrato (9.1 vs 4.6%). Desafortunadamente en un alto porcentaje de los estudios que comparan la potencia de los fibratos para reducir el colesterol LDL se analizaron en conjunto pacientes con hiperlipidemias IIa y IIb causando una notable heterogeneidad en etiologías y porcentajes de reducción. En pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota la reducción observada del colesterol-LDL es de 20%; este cambio es equivalente al resultante del empleo de dosis menores de 10 mg de simvastatina. Ambas alternativas no son suficientes para alcanzar las metas de tratamiento en estos pacientes.
- **Hiperlipidemias mixtas:** Los resultados del empleo de dos fibratos (ciprofibrato y gemfibrozil) en esta condición se muestran en la tabla 6. Ambos medicamentos tienen efectos benéficos en todos los parámetros del perfil de lípidos. Sin embargo, en pocos casos, se alcanza la

Tabla 5

Porcentaje de cambio esperable en el colesterol-LDL para cada dosis de estatina

Dosis/día	Atorvas- tatina	Fluvavas- tatina	Lovas- tatina	Pravas- tatina	Simvas- tatina	Rosivas- tatina
10 mg	-39%			-22%	-30%	-42%
20 mg	-43%	-22%	-27%	-32%	-38%	-52%
40 mg	-50%	-25%	-32%	-34%	-41%	-64%
80 mg	-60%	-36%	-42%		-47%	

Modificado de: Physician's Desk Reference. 55th ed. Montvale, NJ: Medical Economics, 2001

normalización. No encontramos diferencias mayores entre los dos tratamientos, excepto en que el ciprofibrato redujo la concentración de fibrinógeno, sin que lo modificara el gemfibrozil. El efecto más significativo se observa sobre los triglicéridos con reducciones de alrededor del 50%. Los cambios sobre el colesterol-LDL son pequeños debido, en parte, a problemas metodológicos. Por ello, el efecto del fármaco es mejor evaluado con el uso del colesterol no HDL, el cual disminuye alrededor del 20% con el tratamiento. Prueba de que el colesterol noHDL es un mejor parámetro que el colesterol LDL se encuentra en los cambios en la apoproteína B. Mientras que la apoB y el colesterol noHDL disminuyeron casi el mismo porcentaje, el cambio fue mucho menor con el colesterol LDL.

5. Efectos adversos e interacciones

Los efectos adversos son poco frecuentes, se presentan en el 5% de los pacientes y principalmente están constituidos por

Tabla 6

Cambios en el perfil de lípidos y características clínicas al inicio y al final del estudio en pacientes con hiperlipidemias mixtas con el empleo de ciprofibrato o gemfibrozil

	Semana-4	Semana 0	Semana 4	Semana 8	% cambio
Peso (kg) Ciprofibrato	72 ± 12	71 ± 12	70 ± 12	69 ± 13	-2.8
Peso (kg) Gemfibrozil	70.1 ± 10	69.6 ± 10.6	68.4 ± 10	68.5 ± 10.6	-1.2
Colesterol (mg/dl)					
Ciprofibrato	278 ± 31	271 ± 35	233 ± 27	235 ± 30	-13.2
Colesterol (mg/dl)					
Gemfibrozil	280 ± 37	274 ± 30	244 ± 38	236 ± 38	-13.8
Triglicéridos (mg/dl)					
Ciprofibrato	427 ± 223	347 ± 198	196 ± 100	196 ± 95	-43.5
Triglicéridos (mg/dl)					
Gemfibrozil	359 ± 245	335 ± 137	166 ± 80	154 ± 70	- 54
HDL-colesterol (mg/dl)					
Ciprofibrato	40.3 ± 15	40.3 ± 8.6	48.5 ± 12	48.7 ± 11.8	+ 20.8
HDL-colesterol (mg/dl)					
Gemfibrozil	38.6 ± 7.2	39.7 ± 8	47.6 ± 8.2	47.4 ± 8.7	+ 19.3

Modificado de: Aguilar-Salinas CA, Fanghänel-Salmón G, Meza E, Montes J, Gulías-Herrero A, Sánchez L, Monterrubio-Flores E, González-Valdez H, Gómez Pérez FJ. Ciprofibrato vs gemfibrozil in the treatment of mixed hyperlipidemias: an open label, multicenter study. *Metabolism*.2001; 50:729-33

molestias gastrointestinales (náusea, malestar abdominal). Otros efectos adversos son prurito, urticaria y dolor muscular. Pueden ser causa de miopatía, manifestada por elevaciones plasmáticas de la enzima muscular creatin fosfoquinasa. La frecuencia de este evento adverso es mayor comparado contra las estatinas. Ocurre en pacientes con insuficiencia renal, ya que los derivados del ácido fíbrico son eliminados en forma casi completa como glucoronidos a través del riñón. También es más frecuente cuando se consumen medicamentos que utilizan

la citocromo P450 3-A-4 en su metabolismo (ej. estatinas, el ácido nicotínico, eritromicina, antimicóticos) o en patologías como el hipotiroidismo.

Pueden alterar las pruebas de función hepática y al clofibrato se le ha atribuido la propiedad de aumentar la actividad litogénica de las vías biliares.

d. Acido nicotínico

Es una vitamina hidrosoluble del complejo B que ejerce efecto hipolipemiante cuando es dado a dosis muy por encima del requerimiento vitamínico diario. Sus acciones hipolipemiantes fueron descritas desde 1955. El ácido nicotínico disminuye la producción de VLDL y por consiguiente los niveles de IDL y LDL. Es el medicamento que tiene un efecto mayor sobre el colesterol HDL, sin embargo su utilidad clínica es limitada por sus efectos colaterales (vasodilatación cutánea conocida como flushing). Su acción hipolipemiante se debe a:

- Disminución de la lipólisis, lo cual resulta en una menor cantidad de ácidos grasos libres para reesterificación. Su duración de su efecto es corta (3 horas en promedio) y dependiente de la dosis.
- Disminución de la esterificación de ácidos grasos libres a triglicéridos en el hígado.
- La depuración de triglicéridos esta incrementada secundaria a un aumento de la actividad de lipasa lipoproteica.
- Aumento de la expresión de ABC-AI y CD 36
- Retraso en la depuración de las HDL. En consecuencia aumenta la concentración de las HDL maduras (HDL2). Expresado por el tipo de apolipoproteína presente, el ácido nicotínico aumenta preferencialmente las HDL LpAI que las LpAi+AII.

13

El mecanismo de acción es parcialmente conocido. En 2005 se identificó al receptor huérfano GPR109A como un ligando de alta afinidad para el ácido nicotínico (32). En el humano es conocido como HM74A. Se localiza en el adipocito y en diversas células que regulan la inmunidad. Su ligando natural no es conocido; se ha demostrado que es capaz de reconocer al betahidroxibutirato. La eliminación de su expresión en ratones elimina la capacidad del ácido nicotínico para inhibir la lipólisis. Aún más, la pérdida de la función del receptor disminuye la producción de ácido araquidónico y en consecuencia de las prostaglandina E2 y D2 en la piel; como resultado, el flushing desaparece. Esta observación permitirá desarrollar agonistas selectivos o antagonistas de los receptores de PGE2 y/o D2 para mejorar la tolerabilidad del fármaco. Sin embargo, las acciones del ácido nicotínico no pueden ser explicadas en su totalidad por el receptor HM74A ya que este no se expresa en el hígado. El ácido nicotínico inhibe la expresión de la DGAT-2, enzima que participa en la síntesis hepática de triglicéridos. Los efectos sobre ABC-AI y en la cinética de las HDL tampoco pueden ser explicados por la activación del receptor HM74A (33).

Debido a que disminuye tanto triglicéridos (20 a 50%) como colesterol (10 a 25%) se utiliza tanto en el tratamiento de la hipercolesterolemia como hipertrigliceridemias. El ácido nicotínico es la única droga que disminuye significativamente los niveles de Lp (a). Se puede usar en todas las formas de dislipidemia excepto cuando hay niveles circulantes elevados de quilomicrones. Se puede considerar su empleo en disbeta-lipoproteinemia y en hiperlipidemia familiar combinada.

Se han descrito algunos efectos pleiotrópicos para el ácido nicotínico. Aumenta la fibrinólisis, disminuye el fibrinógeno y la concentración de PAI-1. Tiene acción antioxidante y comparte algunas acciones anti-inflamatorias con los receptores PPAR gama

1. Dosis y forma de administración:

La dosis usual de ácido nicotínico es 1.5 a 3 gramos, con una dosis máxima de 6 gramos. Aunque hay preparaciones farmacéuticas de acción prolongada, son las de corta acción la primera alternativa por su eficacia. Para disminuir la magnitud de los efectos colaterales, antes de tomar una dosis de niacina se recomienda administrar 30 minutos antes, una tableta de aspirina para adultos (325 mg). El ácido acetil salicílico generalmente puede ser suspendido después de varios días. Además el medicamento debe ser tomado al final de la comida y no acompañado de alimentos calientes. Cuando se inicie la terapia o cada vez que se incremente la dosis puede causar efectos colaterales, los cuales son secundarios a vasodilatación media por prostaglandinas. Para alcanzar el efecto terapéutico esperado se necesita una dosis de 1.5 a 3 gramos al día, para alcanzar ésta dosis y disminuir la incidencia de efectos adversos.

2. Evidencia clínica del beneficio obtenido del empleo de ácido nicotínico:

El Estudio Cooperativo de Prevención Primaria de Cardiopatía Isquémica (CDP) fue la primera prueba de que el ácido nicotínico puede reducir el número de eventos coronarios. Al extender el seguimiento a 15 años se informó además un decremento en la mortalidad total (-11%). Sin embargo, problemas metodológicos limitaron la aceptación de las conclusiones del estudio.

El estudio CLAS (Cholesterol-lowering Atherosclerosis Study) incluyó hombres con revascularización coronaria que fueron sorteados para recibir ácido nicotínico (3-12 gramos /día) en combinación con colestipol o placebo. El desenlace fue el cambio en el lumen coronario medido por angiografía coronaria. Dos años después, la luz arterial aumentó 16% en

el grupo bajo tratamiento; permaneció sin cambios en el grupo placebo (-2%). Una evaluación realizada 4 años después mostró que el 38% de los tratados con placebo y el 16% de los que recibieron ácido nicotínico/colestipol tuvieron progresión de las lesiones.

El estudio FATS (Familial Atherosclerosis Treatment Study) incluyó hombres con aterosclerosis y niveles altos de apoB para recibir colestipol en combinación con ácido nicotínico (hasta 4 g/d) o lovastatina (hasta 40 mg/d). El tratamiento con ácido nicotínico disminuyó el colesterol LDL 32% y los triglicéridos 29%; el colesterol HDL aumentó 43%. Los cambios correspondientes en el grupo con lovastatina fueron 46%, 9% y 15%. El porcentaje de los casos en que las lesiones coronarias progresaron fue menor en el grupo tratado con ácido nicotínico (25 vs 31%).

El estudio HDL Atherosclerosis Treatment Study (HATS) es un estudio de prevención secundaria en que se evaluó el efecto de niacina de liberación prolongada 2 g/d más simvastatina comparado contra placebo por cuatro años. En los casos en que no se lograra un incremento en el colesterol HDL de al menos 9.5 mg/dl (0.25 mmol/l) se incrementó la dosis de ácido nicotínico a 3-4 g/d. La dosis inicial de simvastatina fue 10 mg/d; si ajusto hasta alcanzar la meta de colesterol de LDL de 100 mg/dl. El desenlace primario ocurrió en 24% del grupo placebo y en el 3% del grupo en tratamiento. Las lesiones coronarias aumentaron 3.9% en tamaño en el grupo placebo; en contraste, disminuyeron 0.4% en el grupo con ácido nicotínico más simvastatina. Otros estudios que usaron al grosor de la capa íntima y media de la carótida (estudio ARBITER 2) han confirmado la capacidad del ácido nicotínico para modificar la evolución de la aterosclerosis.

Los estudios arriba descritos tienen limitaciones por su tamaño de muestra (implícito a los estudios angiográficos). El número de casos varía de 100 (estudio FATS) a 162 (estudio

CLAS). Esta característica impide tener una evaluación válida del efecto del tratamiento sobre el número de desenlaces clínicos.

3. *Efectos adversos:*

Son relativamente frecuentes y muchos pacientes no toleran el fármaco. La hiperemia cutánea (flushing) es su efecto adverso más frecuente y molesto. Se puede presentar con dosis tan bajas como 50 mg y su intensidad es mayor al inicio del tratamiento. Por ello, el incremento de la dosis debe ser gradual. La administración inicial de dosis iguales o mayores de 1 g resulta en un flushing intenso; los que lo han experimentado rechazan el empleo del fármaco. Los síntomas hiperemia, calor y ardor se presentan al inicio en la cara; poco tiempo después se extienden al resto del cuerpo en forma descendente. La duración promedio es 30 minutos. Existe taquifilaxia para este efecto adverso; por ello, la magnitud de los síntomas disminuye con el tiempo. Además de la hiperemia cutánea, los efectos adversos incluyen molestias abdominales, náuseas, sequedad de la piel, conjuntivitis, congestión nasal y en raras ocasiones visión borrosa. El ácido nicotínico puede alterar los niveles séricos de ácido úrico, glucosa, aminotransferasas y fosfatasa alcalina. En consecuencia no debe utilizarse en individuos con artritis gotosa, hiperuricemia, hepatopatía activa y enfermedad úlcera péptica. El control metabólico puede empeorar en pacientes diabéticos. También han sido reportados como efectos adversos hipotensión postural, edema de retina, arritmias supraventriculares y exacerbación de asma bronquial. Virtualmente todos los efectos adversos son reversibles.

c. Ácidos grasos omega 3.

El mecanismo de acción de los ácidos grasos omega 3 se basa en su capacidad para inhibir la síntesis y/o secreción de los triglicéridos en el hígado. Para observar dicho efecto se requiere consumir al menos 3-4 gramos al día, dosis que difícilmente se alcanza con el consumo de su fuente natural, el pescado. Por ello, cuando se utilicen con este fin deben administrarse en dosis farmacológicas. Utilizados a dosis altas pueden reducir la concentración de triglicéridos 20-40%; la reducción porcentual es mayor en los casos con hipertrigliceridemia. Al igual como sucede con los fibratos puede observarse un aumento temporal del colesterol-LDL en pacientes hipertrigliceridémicos; por cada gramo de omega 3 por día aumenta el colesterol LDL 5 mg/dl en promedio. El efecto sobre la concentración de la apoB es marginal. El colesterol HDL aumenta 5-10%; el cambio es explicado por aumento de las HDL2. La actividad de CETP disminuye durante su consumo.

III. Fármacos de elección en la hiperlipidemia mixta

La hiperlipidemia mixta es una de las dislipidemias con mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares. La complejidad para alcanzar las metas del tratamiento es mayor comparada contra otras dislipidemias. El Programa Nacional de Educación en Colesterol propone como meta primera la corrección del colesterol-LDL seguido de la reducción del valor de colesterol noHDL. Los triglicéridos y el colesterol-HDL se dejan como metas opcionales. Otros consensos proponen otras estrategias que van desde considerar todos los elementos del perfil de lípidos como meta a modificar hasta limitarse al colesterol-LDL y la relación colesterol/colesterol-HDL. En opinión del autor,

no existen metas primarias o secundarias: se debe intentar corregir todas las anomalías presentes, siempre y cuando la intervención no tenga un riesgo que sobrepase el beneficio y los recursos económicos del paciente. La modificación de la actividad física y la alimentación son el punto clave para la corrección de los niveles de triglicéridos. Sin embargo, es frecuente que esta intervención no sea suficiente para alcanzar las metas de tratamientos. Las estatinas y los fibratos son los fármacos de primera elección. Es una práctica común iniciar una estatina si el colesterol es de mayor magnitud que los triglicéridos. En caso contrario, se inicia el tratamiento con un fibrato.

Diversos autores han comparado la eficacia de diversos fibratos y estatinas (solos o en combinación) en pacientes con hiperlipidemias mixtas. Las estatinas reducen la concentración de triglicéridos en proporción directa con el cambio que inducen en el colesterol-LDL. La reducción porcentual puede ser hasta de 40%, sin embargo, en pocos casos es suficiente para alcanzar la meta de tratamiento (<150mg/dl). El análisis posthoc de diversos estudios con estatinas sugiere que los casos con dislipidemia mixta relacionada al síndrome metabólico son los que tienen un beneficio mayor de la intervención. La misma observación fue informada al usar tratamiento intensivo en el estudio TNT.

Los fibratos son la alternativa más usada para corregir la hipertrigliceridemia. Empero pocas veces es posible alcanzar la meta de colesterol-LDL y colesterol no HDL con su empleo. El ciprofibrato reduce la apoproteína B en magnitud similar que 20 mg de simvastatina. El cambio en colesterol-LDL es significativamente mayor con la estatina; empero, el cambio en colesterol no HDL es similar. De acuerdo con reportes posthoc de los estudios VA-HIT y BIP, el beneficio en la prevención de eventos cardiovasculares es mayor en los casos con dislipidemias mixtas asociadas a diabetes y resistencia a la insulina con el empleo de fibratos.

13 En la práctica se requiere el empleo combinado de una estatina y un fibrato en un alto porcentaje de los casos. En promedio al utilizar una dosis equivalente a 20 mg de simvastatina y 100 mg de ciprofibrato se obtienen descensos de 35% del colesterol total, 50% en los triglicéridos, 40% en el colesterol-LDL, 15% en el colesterol HDL y 30% en la apoproteína B. Cambios similares han sido descritos con la combinación fluvastatina/bezafibrato, atorvastatina/fenofibrato y pravastatina/gemfibrozil. La reducción porcentual del colesterol-LDL está determinada por la potencia de la estatina empleada y su dosis.

La administración en días alternos de las estatinas y los fibratos es una alternativa que reduce el costo del tratamiento sin alterar su potencia hipolipemiante. Athyros y cols demostró en 100 pacientes con hiperlipidemias mixtas tiene una eficacia similar a la observada con el empleo diario de ambos fármacos (34). Se ha propuesto que el esquema en días alternos se asocia a menor riesgo de efectos adversos, sin embargo, los estudios no han tenido el tamaño de muestra suficiente para demostrarlo. Esta forma de administración se recomienda ya que resulta en un menor costo.

El empleo combinado de fibratos y estatinas se asocia a un mayor riesgo de miopatía; por ello, la combinación está contraindicada en casos con factores de riesgo para el desarrollo de miopatía (hipotiroidismo, insuficiencia renal, empleo de ciclosporina, eritromicina o itraconazol). Algunos autores recomiendan iniciar una dosis baja de una estatina cuando se agrega a pacientes que reciben la dosis máxima de un fibrato; el mismo cuidado debe ser tomado al iniciar un fibrato en casos que reciben dosis altas de una estatina. El paciente debe ser informado del riesgo y de los síntomas por los que debe acudir con su médico. En presencia de síntomas musculares, el tratamiento debe ser suspendido de inmediato. Se recomienda la medición de la concentración de la creatin cinasa y transaminasas antes del inicio del tratamiento, en

los primeros 10 días y en las visitas subsecuentes. Se deben tomar las mismas precauciones para el manejo de la miopatía relacionada a las estatinas descritas en párrafos previos. La prevalencia de la miopatía con la combinación estatina fibrato ha sido medida en estudios controlados y en registros nacionales de eventos adversos. En un meta-análisis de 36 estudios controlados (n=1674) no ocurrió ningún caso con rhabdomiolisis o insuficiencia renal. El 0.12% tuvo al menos una elevación de CPK por arriba de 10 veces su límite superior normal. Solo el 1.14% suspendió el tratamiento por miopatía. Este abordaje infraestima el riesgo al que se asocia el tratamiento ya que los casos con factores de riesgo para tener miopatía son excluidos. Por ello, la incidencia es estimada de mejor manera por medio de registros nacionales. En bases de datos de 11 aseguradoras de Estados Unidos se informó la incidencia de rhabdomiolisis con el empleo de diversos hipolipemiantes. La incidencia mayor fue con cerivastatina+ gemfibrozil (1035 por 10,000 persona año de tratamiento). Entre las alternativas disponibles no hay diferencias significativas; la incidencia varía de 22.45 por 10,000 personas año (con fenofibrato+atorvastatina) a 18.73 por 10,000 personas año (con simvastatina+gemfibrozil). La incidencia aumenta notablemente en comparación con la observada durante la monoterapia de una estatina (en promedio 0.5 casos por 10,000 personas año). En casos que han tenido miopatía que amerita la suspensión del tratamiento, es posible intentar el tratamiento empleando dosis menores de otros fibratos y/o estatinas. El ácido nicotínico es útil en estos casos, sin embargo se considera de segunda elección.

IV. Tratamiento farmacológico de la hipoalfalipoproteinemia

El tratamiento más eficaz de las concentraciones bajas de colesterol-HDL es reducir la cifra de triglicéridos. En promedio, 6 a 12 semanas después de normalizar este parámetro, el colesterol-HDL alcanza sus concentraciones normales. Sin embargo, en los casos con triglicéridos normales el tratamiento farmacológico ofrece pocos beneficios. En ellos, la eliminación de factores que afectan este parámetro es el tratamiento de elección. La suspensión del tabaquismo, el inicio gradual de ejercicio isotónico, evitar dieta con un contenido alto de carbohidratos y evitar medicamentos que reducen el colesterol-HDL son la base del tratamiento. En caso de no obtenerse los resultados deseados, el empleo de fármacos es controversial. En el Programa Nacional de Educación en Colesterol no se recomienda su empleo en pacientes sin cardiopatía isquémica. En la prevención secundaria se recomienda reducir el colesterol-LDL para mejorar la relación colesterol/colesterol-HDL. Los fibratos, y en especial el ácido nicotínico, aumentan aproximadamente en 10% el colesterol-HDL. Las estatinas tienen poco efecto sobre dicho parámetro.

Lecturas recomendadas

1. Aguilar SC, Gómez PF, Lerman I, Perez O, Posadas C. Diagnóstico y tratamiento de las Dislipidemias; Postura de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2004; 12: 7-41.
2. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
3. Grundy S. Statin trials and goals of cholesterol-lowering therapy. *Circulation* 1998;97:1436-51.
4. Athyros V, Mikhailidis D, Papageorgiou A, Symeonidis A, Daskalopoulou S, Kakafika A, Pehlivanidis A, Bouloukos V, Langer A; GREACE Study Collaborative Group. Relationship between LDL-C and

- non-HDL-C levels and clinical outcome in the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1385-92.
5. O'Keefe J, Cordain L, Harris W, Moe R, Vogel R. Optimal low density lipoprotein is 50 to 70 mg/dL. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2142-2146.
 6. American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (supl1): S68-S71.
 7. Baigent C, Keech A, Kearney P. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.
 8. Almuti K, Rimawi R, Spevack D, Ostfeld R. Effects of statins beyond lipid lowering: Potential for clinical benefits. *Int J Cardiol* 2006;109:7-15.
 9. Yee HS, Fong NT. Atorvastatin in the treatment of primary hypercholesterolemia and mixed dyslipidemias. *Ann Pharmacother* 1998;32:1030-43.
 10. Davignon J. The cardioprotective effect of statins. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6:27-35.
 11. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;279:1643-50.
 12. Schonfeld G, Aguilar C, Elias N. Role of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase inhibitors ("Statins") in familial combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1998; 81(4 A):43B-46B.
 13. Aguilar SC, Barrett H, Schonfeld G. Metabolic modes of action of statins in the hyperlipoproteinemias. *Atherosclerosis* 1998(141); 203-207.
 14. Mason P, Walter M, Day C, Jacob R. Intermolecular differences of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase inhibitors contribute to distinct pharmacologic and pleiotropic actions. *Am J Cardiol* 2005;96 (suppl):11F-23F
 15. Leibovitz E, Bitzur R, Harats R, Gavish D. Beyond guidelines: achieving the optimum in LDL cholesterol control. *Cur Opin Lipidol* 2005;16:635-639.
 16. Ferrer GJ, Perez SJ, Martinez M, Herrera-Ballester A. Alternate-day dosing of atorvastatin: effects in treating type 2 diabetic patients with dyslipidemia. *Acta Diabetol* 2006;43:75-78.
 17. Briel M, Nordmann A, Bucher H. Statin therapy for prevention and treatment of acute and chronic cardiovascular disease: update on recent trials and metaanalyses. *Cur Opin Lipidol* 2005; 16:601-605.
 18. Downs J, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro D, Beere P, Langendorfer A, Stein E, Krayer W, Gotto A. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Am J Cardiol* 1998;81:1615-1622.
 19. The LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease

- and broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
20. Graham D, Staffa J, Shatin D et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292:2585-2590.
 21. McKenney J, Davidson M, Jacobson T, Guyton J. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006;97 (suppl):89C-94C.
 22. Kasiske BL, Wanner C, O'Neill WC. An assessment of statin safety by nephrologists. *Am J Cardiol* 2006;97:S82-S85.
 23. Bruckert E, Giral P, Tellier P et al. Perspectives in cholesterol therapy: the role of ezetimibe, a new selective inhibitor of intestinal cholesterol absorption. *Circulation* 2003; 107:3124-3128.
 24. Lefebvre P, Chinnetti G, Fruchart JC, Staels B. Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis. *J Clin Invest* 2006; 116:571-580.
 25. Barter P, Rye K. Cardioprotective properties of fibrates. Which fibrate, which patients, what mechanism?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;113:1553-1555.
 26. Unger R, Orci L. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders. *FASEB J* 2001;15:312-321.
 27. Guerin M, Le Goff M, Frisdal E, Schneider S, Milosavljevic M, Bruckert E, Chapman MJ. Action of Ciprofibrate in Type IIB Hyperlipoproteinemia: Modulation of the Atherogenic Lipoprotein Phenotype and Stimulation of High-Density Lipoprotein-Mediated Cellular Cholesterol Efflux. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3738-3746.
 28. Rubins HB, Davenport J, Babikian V, et al. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol: the Veterans Affairs HDL intervention trial (VA-HIT). *Circulation* 2001;103:2828-2833.
 29. Robins SJ, Collins D, Wittes JT et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events : VA-HIT : a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1585-1591.
 30. Aguilar SC, Assis LV, Stockins B, et al.: Ciprofibrate therapy in patients with hypertriglyceridemia and low high density lipoprotein (HDL)-cholesterol: greater reduction of non-HDL cholesterol in subjects with excess body weight (The CIPROAMLAT study). *Cardiovascular Diabetology* 2004; 3:8-15.
 31. Aguilar C, Fanghanel G, Meza E, Montes J, Gulías A, Sánchez L, Monterrubio E, González H, Gómez F. Ciprofibrate vs gemfibrozil in the treatment of mixed hyperlipidemias: an open label, multicenter study. *Metabolism* 2001; 50:729-33.
 32. Benyó, Z et al. 2005. GPR109A (PUMA-G/HM74A) mediates nicotinic acid-induced flushing. *J. Clin. Invest* 15:3634-3640.
 33. Pike N. Flushing out the role of GPR109A (HM74A) in the clinical efficacy of nicotinic acid. *J Clin Invest* 2005;115:3400-3403.
 34. Athyros V, Papageorgiou A, Hatzikonstandinou H, Didangelos T, Carina M, Kranitsas D, Kontopoulos A. Safety and efficacy of long-term statin-fibrate combinations in patients with refractory familial combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1997;80:608-13.

Manejo de hipercolesterolemia en el adulto mayor

14

Willy Valencia, Sumaya Castillo-Florez,
Paul Casanova-Romero, Hermes Florez

Entorno a la hipercolesterolemia en el adulto mayor

La hipercolesterolemia es un factor de riesgo mayor para enfermedad coronaria, la cual es la causa principal de muerte en los Estados Unidos. La relación entre colesterol plasmático y la morbi-mortalidad por eventos coronarios es mayor en presencia de hipercolesterolemia y menor con valores normales.

La mayoría de eventos coronarios ocurren en el adulto mayor y aproximadamente 85% de la gente que muere de enfermedad coronaria tiene 65 años de edad o más. La tasa de mortalidad anual por eventos cardiovasculares primarios es de 7 por 1000 en hombres de 35 a 44 años, y 68 por 1000 en hombres de 55 a 74 años. En las mujeres se observan tasas similares pero 10 años más tarde que en los hombres; sin embargo, la brecha se acorta a medida que avanza la edad. En la población general,

el tratamiento de la hipercolesterolemia puede reducir el riesgo de enfermedad coronaria en aproximadamente un 30% sobre un periodo de 5 años. Con respecto a la población geriátrica, los análisis en subgrupos de participantes mayores de 65 años en estudios clínicos controlados sugiere que la disminución de los niveles de colesterol en adultos mayores reduce significativamente el riesgo de enfermedad coronaria.

A continuación presentamos una revisión de la evidencia obtenida a través de las pasadas décadas para el manejo de la hipercolesterolemia, orientados hacia el tratamiento de la hipercolesterolemia en el adulto mayor.

2. Frecuencia de Hipercolesterolemia en el Adulto Mayor

Uno de los estudios recientes de mayor relevancia sobre el manejo de hipercolesterolemia y otros factores de riesgo cardiovascular es el Estudio Multi-Étnico de Aterosclerosis (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis o MESA por sus siglas en inglés). Se evaluaron a 6814 hombres y mujeres entre 45 y 84 años, provenientes de 6 comunidades de los Estados Unidos. Este fue un estudio en prevención primaria, ya que uno de los criterios de exclusión fue historia o síntomas de enfermedad cardiovascular clínica. La distribución según raza/grupo étnico fue: 38% blancos no latinos, 28% negros no latinos, 12% chinos y 22% latinos. Se contó con un panel de lípidos en ayunas en 6704 pacientes, y la definición de hipercolesterolemia (dislipidemia) fue en base a dos criterios:

- pacientes que reportaron estar recibiendo medicamentos hipolipemiantes.
- pacientes con valores de colesterol en un nivel tal que les

correspondería recibir tratamiento, según el puntaje de riesgo de Framingham y las recomendaciones del Tercer Panel de Tratamiento del Adulto (Adult Treatment Panel o ATP III, por sus siglas en inglés) (Tabla 1).

Los análisis mostraron que la frecuencia de hipercolesterolemia en general fue del 29.3% (37% en aquellos con 65 años o más) (Tabla 2). En el adulto mayor la hipercolesterolemia fue más común en hombres que en mujeres, sin embargo el tratamiento y control fueron menores en los hombres. El control de hipercolesterolemia fue peor en latinos y negros no latinos comparado con blancos no latinos. Los investigadores comentaron que el tratamiento y control de la hipercolesterolemia estuvo muy lejos de lo óptimo.

Tabla 1

Definición de hipercolesterolemia en base a las Recomendaciones del ATP III

Categorías de riesgo

Definición

- | | |
|---|--|
| 1 | Bajo riesgo: 0 ó 1 factor de riesgo cardiovascular y riesgo menor al 10% para desarrollar enfermedad coronaria en los siguientes 10 años en base al puntaje de Framingham. |
| 2 | Riesgo intermedio-bajo: 2 ó más factores de riesgo cardiovascular y riesgo menor al 10% para desarrollar enfermedad coronaria en los siguientes 10 años en base al puntaje de Framingham. |
| 3 | Riesgo intermedio-alto: 2 ó más factores de riesgo cardiovascular y riesgo del 10 al 20% de desarrollar enfermedad coronaria en los siguientes 10 años en base al puntaje de Framingham |
| 4 | Alto riesgo: definido como equivalente a enfermedad coronaria, con un riesgo mayor del 20% de desarrollar enfermedad coronaria en los siguientes 10 años en base al puntaje de Framingham |

Tabla 2
Manejo de Hipercolesterolemia en el Adulto Mayor del Estudio Multi-Etnico de Aterosclerosis (MESA)

Grupo de edad	Mujeres				Hombres				Total		
	Blancas NL	Chinas	Negras NL	Latinas	Total	Blancos NL	Chinos	Negros NL		Latinos	
Número Total de participantes (todas las edades)	1340	405	1042	760	3547	1237	383	834	703	3157	6704
% con hipercolesterolemia*											
65 a 74	30,9	33,9	36,8	35,3	34	40,7	37,1	41,6	40,5	40,5	37,1
75 a 84	36,9	29,7	43,9	40,2	38,7	40,7	30,2	33,9	35,6	36,6	37,7
% recibiendo tratamiento											
65 a 74	70,8	76,2	70,1	59,2	68,7	51,3	44,2	53,2	48,1	50,4	59,2
75 a 84	58,5		51,5	53,3	57,0	56,5		45,2	44,4	52,2	54,8
% controlado (según pautas del ATP III)											
65 a 74	85,9	87,5	69,5	68,9	77,5	78,8		74,1	78,4	77,8	77,6
75 a 84	91,7		68,6	75,0	80,3	64,6				58,9	71,0

NL: no latino(a). En algunas celdas no hay datos disponibles

* Participantes con hipercolesterolemia incluyo aquellos que no tomaban medicamentos hipolipemiantes pero cuyo colesterol de las LDL excedió el umbral específico de riesgo de acuerdo a su categoría en el ATP III para considerar necesario tratamiento con medicamentos: 190mg/dL, 160mg/dL, 130 mg/dL y 100 mg/dL, respectivamente para las categorías de riesgo 1 al 4

Hallazgos similares se reportaron con el Proyecto de Evaluación del Tratamiento de Lípidos (Lipid Treatment Assessment Project o L-TAP por sus siglas en inglés) que evaluó a 4888 personas con edad promedio de 60 años. En este estudio la mayoría de los pacientes tenían hipercolesterolemia, pero más alarmante fue el hecho que en su vasta mayoría los valores de colesterol no se encontraban bajo control a pesar de estar recibiendo medicamentos hipolipemiantes.

3. Beneficio Coronario del Tratamiento de la Hipercolesterolemia en el Adulto Mayor

Los primeros estudios clínicos que evaluaron el beneficio de la disminución de los niveles de colesterol en la reducción del riesgo de enfermedad coronaria fueron inicialmente conducidos en las décadas de los 70s y 80s. Luego, a mediados de los años 90s, múltiples estudios se han realizado con el uso de las estatinas (inhibidores de reductasa de la hidroximetil-glutaril- coenzima A). Entre los principales estudios es importante destacar (ver Tabla 3):

El **Estudio Escandinavo de Supervivencia con Simvastatina**, llamado también “4S” por las siglas de “Scandinavian Simvastatin Survival Study”, evaluó a 4444 pacientes entre 35 y 70 años de edad y con hipercolesterolemia y enfermedad coronaria conocida, encontrando que el uso de simvastatina redujo la mortalidad total en un 30%, así como la mortalidad debida a la enfermedad coronaria misma en un 42%. Miettinen y colaboradores, realizaron una investigación con enfoque en mujeres y adultos mayores con los datos del estudio 4S. La disminución del colesterol con simvastatina produjo una reducción similar del riesgo relativo de eventos coronarios mayores en mujeres comparadas con varones y en los adultos mayores comparados con adultos jóvenes.

Tabla 3
Estudios de manejo de hipercolesterolemia

N	Nombre del estudio	Total de participantes	Edades promedio (años)/criterio de inclusión	Medicamento usado/dosis por día	Tiempo de seguimiento (años)	Tipo de prevención	Impacto en ancianos
1	Estudio Escandinavo de Sobre vivencia con Simvastatina "4S" (12)	4444	35 a 70 Angina de pecho o infarto de miocardio	Simvastatina 10 a 40 mg	5,4	Secundaria	La disminución del colesterol con simvastatina produjo una reducción similar del riesgo relativo de eventos coronarios mayores en mujeres comparadas con varones y en los ancianos comparados con adultos jóvenes
	Miettinen y cols. Terapia hipolipemiente en mujeres y adultos mayores con infarto de miocardio o angina de pecho. Hallazgos del estudio 4S (3)	827	Mujeres Post-menopáusicas				
		1021	Varones y mujeres mayores de 65 años				
2	Estudio de prevención Coronaria del Oeste de Escocia "WOSCOPS" (18)	6595	45 a 64 Hipercolesterolemia	Pravastatina 40 mg	4,9	Primaria	ND
3	Colesterol y Recurrencia de Eventos "CARE" (2)	4159	21 a 75 Sobrevivencia a un infarto de miocardio	Pravastatina 40 mg	5,0	Secundaria	Disminución temprana y significativa de eventos cardiovasculares
	Lewis y cols. Efecto de la Pravastatina en los eventos cardiovasculares en mujeres luego de un infarto de miocardio. CARE (6)	576	61 Mujeres post-menopáusicas				
4	Estudio de Intervención a largo plazo con pravastatina en Enfermedad Isquémica "LIPID" (7)	9014 3514	31 a 75 Historia de infarto de miocardio o angina inestable	Pravastatina 40 mg	6,0	Secundaria	Beneficios son los mismos Dado que los adultos mayores se encuentran en mayor riesgo que los jóvenes en que les sucedan estos eventos, se comentó que el beneficio absoluto del tratamiento es significativamente mayor en los adultos mayores
	Hunt y cols. Los Beneficios de la Pravastatina en eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes ancianos con enfermedad coronaria son iguales o exceden a los vistos en pacientes más jóvenes: resultados del estudio LIPID. (8)	65 a 75					

(Continúa)

Tabla 3 (continuación)

N	Nombre del estudio	Total de participantes	Edades promedio (años)/criterio de inclusión	Medicamento usado/dosis por día	Tiempo de seguimiento (años)	Tipo de prevención	Impacto en ancianos
5	Estudio Prospectivo de Pravastatina en los Ancianos en Riesgo "PROSPER" (16)	5804	70 a 82	Pravastatina 40 mg	3,2	Secundaria	Reducción del riesgo de muerte coronaria y de infartos de miocardio no fatales. No se encontró diferencia significativa en cuanto a los accidentes cerebro vasculares
6	Estudio de Protección del Corazón "HPS" (14)	20536	40 a 80	Simvastatina 40 mg	2,2	Primaria en 86% de los pacientes jóvenes, y 22% en ancianos. En cuanto a la reducción del primer evento coronario el beneficio fue mayor en los adultos jóvenes (35%) que en los ancianos (20%) (17).	Los eventos vasculares mayores fueron reducidos 27% en adultos jóvenes, y 22% en ancianos. En cuanto a la reducción del primer evento coronario el beneficio fue mayor en los adultos jóvenes (35%) que en los ancianos (20%) (17).
7	Estudio de Investigación de Metas en el Anciano "SAGE" (24)	893	65 a 85 Enfermedad coronaria	Atorvastatina 80 mg Versus Pravastatina 40 mg	1,0	Secundaria	El tratamiento intensivo estuvo asociado a reducciones mayores en los niveles de colesterol, en los eventos coronarios agudos mayores, y en el número de muertes; sin encontrarse diferencia significativa en la reducción de isquemia.
8	Tratamiento para Nuevos Objetivos "INT" (25)	10001	35 a 75 Enfermedad coronaria clínica 65 o más	Atorvastatina 80 mg Versus Atorvastatina 10 mg	4,9	Secundaria	Se pueden alcanzar efectos clínicos beneficios adicionales al tratar en forma más agresiva a adultos mayores
	Wenger y cols. Resultados del uso de dosis alta o baja de Atorvastatina en pacientes de 65 años o mas con enfermedad coronaria estable. (9)	3809					

Más aún, los autores de este estudio mencionaron que debido a que las tasas de mortalidad aumentan sustancialmente con la edad, la reducción del riesgo absoluto para la mortalidad por toda causa y por enfermedad coronaria en los pacientes tratados con simvastatina fue aproximadamente dos veces mayor en los pacientes adultos mayores.

El **Estudio de Prevención Coronaria del Oeste de Escocia**, conocido como **WOSCOPS** por siglas del inglés West of Scotland Coronary Prevention Study; fue el segundo gran estudio, con 6595 pacientes entre 45 a 64 años. El estudio demostró que el tratamiento con pravastatina disminuyó la incidencia de infarto de miocardio y muerte causada por enfermedad cardiovascular sin afectar adversamente el riesgo de muerte por causas no cardiovasculares, en pacientes sin historia de infarto de miocardio y con niveles de colesterol moderados, pero en alto riesgo cardiovascular por otros factores.

El tercer estudio fue el conocido como **"CARE"**, siglas del inglés "Cholesterol and Recurrent Events" o **"Colesterol y Recurrencia de Eventos"**. Los investigadores estudiaron a 4159 pacientes con edad promedio de 59 años, con historia previa de infarto de miocardio y con niveles promedio de colesterol de 200 mg/dL. Comparado con el placebo, la pravastatina redujo la mortalidad por enfermedad coronaria y los infartos de miocardio no fatales. La necesidad de revascularización y la incidencia de accidentes cerebro vasculares también fueron reducidas. Lewis y colaboradores analizaron a su vez los datos del estudio CARE, y evaluaron a las 576 mujeres posmenopáusicas que participaron en ese estudio, cuya edad promedio era de 61 años. Estos investigadores encontraron que la intervención con pravastatina llevó a una disminución temprana y significativa de eventos cardiovasculares en estas mujeres, que como sabemos, habían tenido un evento coronario previo y tenían niveles promedio de colesterol.

En el *Estudio de Intervención a largo plazo con pravastatina en Enfermedad Isquémica*, o *LIPID*, siglas del inglés "Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease", se estudiaron a 9014 pacientes de 31 a 75 años de edad, con historia de infarto de miocardio o angina inestable, en múltiples centros de Australia y Nueva Zelanda. Los investigadores encontraron que la pravastatina, administrada durante un mínimo de 6 años, redujo el colesterol total, la mortalidad coronaria, la necesidad de revascularización, y la incidencia de accidentes cerebro vasculares. Hunt y colaboradores usaron los datos de este estudio y efectuaron una comparación de los efectos absolutos y relativos de pravastatina en eventos de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria de 65 años o más, comparándolos con pacientes de 31 a 64 años. Se encontró que la pravastatina disminuyó mucho más el riesgo de todo evento cardiovascular y de toda causa de mortalidad en los **adultos mayores** con enfermedad coronaria y niveles promedio o moderadamente elevados de colesterol. Dado que los **adultos mayores** se encuentran en mayor riesgo que los jóvenes en que les sucedan estos eventos, se concluyó que el beneficio absoluto del tratamiento es significativamente mayor en los **adultos mayores**.

El *Estudio de Protección del Corazón* (Heart Protection Study o HPS), estableció los beneficios de tratamiento con simvastatina para prevenir eventos adversos en pacientes con alto riesgo de enfermedad coronaria. Fue un esfuerzo grande, pues reclutaron 20536 pacientes, con edades entre 40 y 80 años, y luego de un seguimiento de 5 años, encontraron que la simvastatina produjo una reducción altamente significativa en eventos coronarios mayores y en necesidad de revascularización. El Concejo de Investigación Médica / Fundación Británica del Corazón evaluó los datos de los 5806 participantes del HPS que tenían entre 70 y 80 años al momento del ingreso al estudio. Los eventos vasculares mayores fueron reducidos 27%

en adultos jóvenes, y 22% en adultos mayores. En cuanto a la reducción del primer evento coronario el beneficio fue mayor en los adultos jóvenes (35%) que en los adultos mayores (20%).

Sin embargo, no hubo un enfoque exclusivo en pacientes geriátricos hasta el estudio **PROSPER**, siglas del inglés “Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk” o **Estudio Prospectivo de Pravastatina en los Adultos Mayores en Riesgo**. Los investigadores reclutaron 5804 pacientes, con edades entre 70 y 82 años, con historia de enfermedad vascular (coronaria, cerebral o periférica) o que estaban en riesgo (debido a hipertensión, diabetes o tabaquismo). El estudio tuvo una cantidad de mujeres mayor que de varones, aspecto que se había descuidado en los grandes estudios previos. En total, 2804 hombres y 3000 mujeres fueron asignados aleatoriamente a recibir 40 mg de pravastatina o placebo. Luego de un seguimiento promedio de 3,2 años, se encontró que hubo una reducción del riesgo de muerte coronaria y de infartos de miocardio no fatales. Sin embargo, no se encontró diferencia significativa en cuanto a los accidentes cerebro vasculares.

El uso de estatinas lleva a una reducción significativa de la mortalidad por enfermedad coronaria en todos los grupos etareos, incluyendo a los adultos mayores. Las investigaciones previas han propuesto que la disminución del colesterol con simvastatina produce una reducción similar del riesgo relativo de eventos coronarios mayores en las mujeres comparadas con los hombres y en los adultos mayores comparados con los más jóvenes. Varios estudios han evidenciado que los beneficios del tratamiento con simvastatina, pravastatina, son substanciales en todos los pacientes, sin importar sus niveles basales de colesterol. Sin embargo, cabe notar que no encontraron reducción de riesgo de enfermedad coronaria a menos que los niveles de LDL fuesen reducidos. Por lo tanto, se ha estipulado que el beneficio de la terapia con estatinas estaría relacionado en gran medida

con la reducción de colesterol LDL sérico, pero las propiedades pleotrópicas (con el efecto anti-inflamatorio reduciendo la proteína C-reactiva) de estos medicamentos también pueden contribuir al beneficio de reducción del riesgo cardiovascular.

4. Beneficio Cerebrovascular del Tratamiento de Hipercolesterolemia en el Adulto Mayor

En el estudio **PROSPER** no se observó prevención de accidentes cerebrovasculares (ACV) con el uso de estatina. Sin embargo, se sugirió que los efectos benéficos de las estatinas con respecto a los ACV no aparecen hasta después de 3 años, mientras que la reducción del riesgo coronario es un fenómeno más temprano. Por ello, sugirieron terapia a largo plazo.

Sin embargo, otros estudios sí encontraron efectos positivos:

- Un análisis en participantes del **HPS** encontró que hubo una reducción de aproximadamente 25% de los ACV no hemorrágicos, y que ajustando al cumplimiento de ingesta del medicamento, la reducción de eventos aumentaría aproximadamente a un 33%.
- Byington y colaboradores desarrollaron el estudio "**PPP**", siglas del inglés "Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project", o **Proyecto de Reunión Prospectiva de Pravastatina**, en el cual juntaron los datos de pacientes del WOSCOPS, del CARE y del LIPID; y efectuaron el análisis del efecto de la pravastatina sobre los accidentes cerebro vasculares. Los investigadores encontraron una reducción del riesgo de ACV en un amplio rango de valores de lípidos. El beneficio fue evidente para la reducción de los ACV no hemorrágicos.

5. Intensidad del tratamiento de hipercolesterolemia en pacientes adultos mayores

Los estudios anteriores no habían evaluado el tratamiento intenso versus moderado en pacientes con enfermedad coronaria estable. En el Estudio de Investigación de Metas en el Adulto Mayor (**Study of Assessing Goals in the Elderly** o **SAGE** por sus siglas en inglés) se estudiaron a 893 pacientes, 30% mujeres, de 65 a 85 años de edad, con uno o más episodios de isquemia con 3 o más minutos de duración durante las 48 horas de monitoreo con electrocardiograma. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con atorvastatina 80 mg por día o pravastatina 40 mg por día. Al finalizar los 12 meses de intervención, se encontró que el tratamiento intenso con atorvastatina llevó a mayor reducción en los niveles de colesterol, en los eventos coronarios agudos mayores, y en el número de muertes; sin encontrarse diferencia significativa en la reducción de isquemia. Por tal motivo, los investigadores sugirieron que los umbrales de disminución de colesterol para tales eventos podrían ser diferentes, y concluyeron que los pacientes adultos mayores y mujeres se beneficiarían con terapia intensiva.

De igual modo, en el estudio de Tratamiento para Nuevos Objetivos (**Treatment to New Target** o **TNT** por sus siglas del inglés) se evaluó a 10001 participantes con enfermedad coronaria clínica, para comparar el tratamiento “intensivo” con el tratamiento “convencional” con estatinas. En momento posterior, Wenger y colaboradores analizaron los datos de los 3809 pacientes del TNT que eran mayores de 65 años y niveles de colesterol LDL menores de 130. Estos investigadores evaluaron la eficacia y seguridad de altas dosis de atorvastatina en estos pacientes, comparando los resultados y efectos del “tratamiento intensivo” con 80 mg de atorvastatina por día,

frente a un “tratamiento estándar”, consistente en el mismo medicamento a dosis de 10 mg por día. Luego de analizar los resultados, se concluyó que se pueden alcanzar efectos clínicos beneficiosos adicionales al tratar en forma más agresiva a adultos mayores con enfermedad coronaria, para reducir los niveles de colesterol LDL a menos de 100 mg/dL.

6. Frecuencia del uso de Estatinas en el Adulto Mayor

Diferentes estudios han encontrado que el uso de las estatinas es menor en el paciente adultos mayores, pese a la presencia de indicación según lineamientos terapéuticos:

- Una revisión retrospectiva de una cohorte de 1,4 millones de adultos mayores en Canadá, seleccionó a 396077 pacientes con edad de 66 años o más, quienes tenían historia de enfermedad cardiovascular o diabetes. Se encontró que sólo un 19% (75617 pacientes) recibían estatinas. Los autores de este estudio concluyeron que la prescripción de estatinas disminuye progresivamente a medida que aumenta el riesgo cardiovascular de base y la probabilidad de muerte futura.
- En Inglaterra, otro estudio evaluó una muestra de pacientes entre 62 y 85 años, encontrando que el tener mayor edad estuvo asociado a menor prevalencia de uso de medicamentos, particularmente estatinas.
- En cuanto a la persistencia del uso de estatinas, un estudio relativamente reciente publicado en JAMA, encontró que en los adultos mayores, el uso del medicamento declina sustancialmente a través del tiempo, con la mayor caída durante los primeros 6 meses de tratamiento.

7. Beneficios de Estatinas en Grupos Especiales de Adultos Mayores

7.1. Adulto Mayores con Insuficiencia Cardíaca

Luego de estudiar una muestra de 61939 personas mayores de 65 años que estuvieron hospitalizados por Insuficiencia Cardíaca Congestiva, se efectuó un análisis de los pacientes que no tuvieran ninguna contraindicación para estatinas (54960 pacientes). En ellos se encontró que aquellos que recibieron cuidados de un cardiólogo o que estuvieron en un hospital académico (con programas de postgrado clínico), tuvieron más probabilidades de recibir estatina al momento del alta. Luego, se siguió a estos pacientes, y se encontró que el uso de estatinas estuvo asociado a reducción de la mortalidad a 1 y 3 años, sin importar los niveles de colesterol o si tuvieran enfermedad coronaria.

7.2. Adulto Mayor y Función Cognitiva

En el pasado, estudios en animales han demostrado que el tratamiento con estatinas podría preservar el flujo sanguíneo cerebral, al mejorar la síntesis de óxido nítrico endotelial. Un grupo de investigadores examinaron el efecto de 40 mg de pravastatina sobre el flujo sanguíneo cerebral y el volumen cerebral en participantes del estudio PROSPER, sin encontrar beneficios.

Sin embargo, ha sido postulado que los niveles de colesterol, especialmente en personas con enfermedad cardiovascular, podrían constituirse en un factor de riesgo común y modificable para desórdenes cognitivos. Sin embargo, los hallazgos de estudios que se concentran en esta posibilidad han sido conflictivos. Estudios como los de Evans y Notkola

sugieren que valores elevados de colesterol se asocian a un riesgo aumentado de Enfermedad de Alzheimer (EA), mientras que otros como el de Romas y colaboradores reportan lo opuesto.

La EA puede interferir con los valores de colesterol al alterar la dieta y el metabolismo, por lo que los estudios transversales podrían dar resultados conflictivos. Sin embargo, estudios longitudinales también han recolectado resultados conflictivos. En un estudio con más de 1000 adultos mayores con niveles basales de colesterol LDL elevados, se encontró que había un riesgo aumentado de desarrollar demencia relacionada a ACV, pero no el riesgo de desarrollar EA.

En el estudio de Yaffe y cols. se evaluaron a 1037 mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria, que estaban enroladas en el Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. Se siguieron a las pacientes durante 4 años, y se encontró que los niveles elevados de colesterol LDL y de colesterol total estuvieron asociados con problemas cognitivos, y que la disminución de estos podría ser una estrategia preventiva. Aún, se sugiere mayores estudios de asociación entre el uso de estatinas y mejoramiento de la función cognitiva en mujeres sin demencia.

7.3. Hipercolesterolemia en pacientes diabéticos

Entre los pacientes con enfermedad coronaria y niveles bajos de LDL, los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de eventos subsecuentes en comparación a los pacientes no diabéticos. Se conoce que 14% de la población participante del estudio CARE era diabética. Durante los cinco años de seguimiento, este subgrupo de diabéticos experimentó casi el doble de eventos cardiovasculares en comparación con los no diabéticos. La pravastatina demostró una reducción de eventos en los diabé-

14

ticos a un nivel similar que a los pacientes no diabéticos. Los resultados también sugieren que un efecto potencial es mejorar el colesterol HDL y TG en estos pacientes. Los beneficios en la población de pacientes con diabetes también fueron evidentes en el HPS con una reducción significativa del riesgo cardiovascular en aquellos tratados con simvastatina. Finalmente, en los 1501 pacientes diabéticos participantes del estudio TNT, con una edad promedio de 62 años, Shepherd y colaboradores reportaron que la terapia intensiva con atorvastatina de 80 mg produjo una reducción de un 25% de la tasa de eventos cardiovasculares mayores, en comparación con la dosis de 10 mg.

8. Prevención Primaria

Las modificaciones de estilo de vida, tales como el cesar de fumar, la reducción de peso, ajuste de la dieta y aumento de la actividad física; están basadas en apropiados estudios epidemiológicos. La evidencia de beneficio con tratamiento a largo plazo en base a estatinas para prevención secundaria ha sido descrita en párrafos previos. Sin embargo, aún existe controversia en cuanto al uso de estatinas para prevención primaria. El estudio **AFCAPS/TEXCAPS**, siglas del inglés "Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study" traducido como **Estudio de Prevención de Arteriosclerosis Coronaria en la Fuerza Aérea/Texas**, fue realizado para evaluar los efectos de lovastatina, 20 a 40 mg por día, en una población sana promedio (5608 varones y 997 mujeres), con valores de colesterol total de 221 +/- 21 mg/dL, pero que tenían un colesterol HDL bajo: menor de 45 mg/dL en varones, y menor de 47 mg/dL en mujeres. Luego de 5.2 años promedio de seguimiento, no se encontró diferencia en la mortalidad total entre los dos grupos, y lo más impactante fue que más de dos tercios de la mortalidad en ambos fue causada por causas no cardiovasculares. Esto hace

énfasis que la terapia hipolipemiente no puede hacer mucho para disminuir la mortalidad en personas que no están en riesgo elevado para enfermedad cardiovascular. En contraste, en el **HPS** fue evidente el beneficio del tratamiento con simvastatina en pacientes sin historia previa de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, en los adultos mayores sin historia previa de enfermedad cardiovascular que recibieron tratamiento con pravastatina en el estudio **PROSPER** beneficio no fue evidente.

9. Seguridad de Uso de las Estatinas en el Adulto Mayor

En pacientes mayores de 70 años del estudio PROSPER, se encontró un aumento en el riesgo de cáncer, particularmente del tracto gastrointestinal, en aquellos que recibieron tratamiento con pravastatina. Sin embargo, los mismos autores realizaron un meta-análisis incluyendo otros estudios con pravastatina: el CARE y el LIPID, con Simvastatina: el 4S y el HPS, con Lovastatina: el AFCAPS/TEXCAPS, y con Fluvastatina, y mostraron que no hubo un incremento de cáncer comparando los diferentes tipos de estatinas. Además, es conveniente enfatizar que la incidencia de cáncer vista en el estudio PROSPER fue la misma que en los otros estudios con otras estatinas.

Uno de los estudios más importantes de seguridad de uso de estatinas fue el **PPP**, que al juntar los datos de los estudios WOSCOPS, CARE y LIPID, tuvo un total acumulado de 112000 personas/año, seguidos por un periodo de 5 años. Los investigadores concluyeron que durante este periodo de exposición, los 40 mg de pravastatina fueron bien tolerados, sin un exceso de eventos adversos no cardiovasculares, incluyendo cáncer, anormalidad de función hepática ni evidencia clínica de miositis.

Un meta-análisis de 14 estudios randomizados, con un total de 90056 pacientes, encontró que la terapia con estatinas

reduce en forma segura los eventos coronarios, revascularización y ACV, sin tener en cuenta el valor basal de colesterol. Cuando analizaron la incidencia de cáncer, trabajaron con 5103 eventos nuevos documentados luego de la randomización, excluyendo las recurrencias no fatales de cánceres previamente diagnosticados, pero si incluyeron las muertes causadas por cualquier recurrencia. La incidencia de cáncer de piel del tipo no melanoma no fue documentada en estas investigaciones, por lo que no fue incluida en el estudio. No se encontró evidencia de un exceso de incidencia de cáncer que emergiera con mayor duración de tratamiento, y no se encontró ningún incremento de incidencia de cáncer en ningún lugar anatómico en particular. Trece de los 14 estudios reportaron la incidencia de rabiomíolisis, y luego de 5 años de tratamiento, el exceso de incidencia fue pequeño y no significativo.

Luego de 5 años de intervención en el estudio 4S, se continuó el tratamiento por 5 años más. Al final de estos 10 años de seguimiento, no se encontró diferencia en la incidencia ni en la mortalidad por cáncer entre el grupo original de simvastatina y el grupo placebo.

Más aún, Hey-Hadavi y colaboradores publicaron el año pasado un análisis de 50 estudios publicados y no publicados, para evaluar la seguridad de uso de atorvastatina en los adultos mayores. Ellos encontraron que la prevalencia de efectos adversos no aumentaba con el aumento de dosis del medicamento, y concluyeron que los resultados de su estudio apoyaban la seguridad de atorvastatina en toda su gama de dosis, en pacientes con o mayores de 65 años.

Finalmente, mencionamos un meta-análisis que incluyó solamente estudios que tuvieran participantes adultos mayores, obteniéndose datos de un total de 51351 pacientes. Se analizaron 3215 casos de cáncer reportados en nueve publicaciones incluyendo 47152 participantes. El riesgo relativo de cáncer en el grupo tratado con estatinas fue 6% mayor que en el grupo

placebo, sin tener diferencia estadística. Sin embargo, en los tres estudios que reportaron tasas de cáncer en pacientes con 65 años ó más, hubieron 636 eventos en 5150 pacientes tratados con estatina, y 553 en 5189 pacientes del grupo placebo, con una diferencia estadística significativa. En cuanto a otros eventos adversos, los síntomas músculo-esqueléticos y la elevación de las enzimas hepáticas y creatina kinasa (CK) fueron los más comúnmente reportados. No hubo diferencias en las tasas de elevación mayor de 3 veces del basal de enzimas hepáticas, ni en la elevación de 10 veces el valor normal de CK. La tasa de discontinuación del estudio debido a un evento adverso fue similar entre los grupos tratados con estatina o recibiendo placebo.

En base a la evidencia presentada, concluimos que el uso de estatinas parece ser seguro para los adultos mayores. Sin embargo, recomendamos categóricamente que la prescripción de estos medicamentos sea siempre personalizada, sopesando otros posibles factores negativos y comunes en el adulto mayor, como son la polifarmacia y la coexistencia de otras enfermedades crónicas.

10. Otros Medicamentos para el manejo de Hipercolesterolemia

10.1 Ezetimibe

La revisión sobre Ezetimibe realizada por Mauro y Tuckerman, describe los 5 estudios clínicos controlados realizados hasta el 2003, los cuales incluyeron a pacientes hasta de 75 años. El medicamento usado como terapia parece ser seguro y en general es bien tolerado, pero esta contraindicado en pacientes con enfermedad hepática o con enzimas hepáticas elevadas.

Hasta que beneficios similares a los ya probados por estatinas sean documentados para el ezetimibe, la monoterapia

no podría ser de primera opción, a menos que el paciente no pueda tolerar estatinas o que el uso de estatinas esté contraindicado.

10.2 Combinación de Ezetimibe con Simvastatina

Los efectos del Ezetimibe para la disminución del colesterol parecen ser más pronunciados cuando se le combina con estatinas que con cualquier otro medicamento.

Se estudiaron datos de tres grandes estudios clínicos, en los que se usó la combinación de ezetimibe con simvastatina, y se encontró que era bien tolerada y que mejora los niveles de colesterol en pacientes adultos mayores y adultos jóvenes con hipercolesterolemia primaria.

11. Intervenciones no farmacológicas

El efecto beneficioso del ejercicio y dieta en adultos jóvenes ha sido descrito en estudios previos), en pacientes sedentarios y ejercicio moderado, pero con preferencia al ejercicio aeróbico.

Un meta-análisis publicado este año, en el que se revisaron 25 estudios previos relacionados al tema, concluye que aparentemente existe un nivel mínimo de ejercicio aeróbico para que el beneficio se obtenga, y que los pacientes que pueden beneficiarse más son los que empiezan con niveles de colesterol total más elevados, y con índice de masa corporal más bajo.

En cuanto al beneficio de la intervención en el adulto mayor destacan dos estudios:

- En el estudio de Fahlman y colaboradores, 45 mujeres de 70 a 87 años, sanas, activas, pero sin ejercicio previo al estudio, fueron asignadas aleatoriamente a ejercicio aeróbico (caminata, progresiva, hasta 50 minutos por semana), ejercicio de resistencia (uno a tres veces de ocho repeticiones de ocho diferentes ejercicios), o control. La intervención duró 10 semanas, y se midieron valores de lípidos en sangre basal y una semana después de la intervención. Se encontró beneficio con el ejercicio aeróbico y el de resistencia, con cambios favorables en el panel de lípidos: disminución del colesterol total, disminución del colesterol LDL y TG, y aumento del colesterol HDL.
- En el otro estudio, Sunami y colaboradores realizaron su investigación dividiendo a sus pacientes en dos grupos, uno asignado a ciclismo con bicicleta estacionaria, calibrada para que el ejercicio fuera aeróbico y de baja intensidad, 50 minutos, dos a cuatro veces por semana, por 5 meses. El grupo control no realizó ningún ejercicio en particular. Al final, los autores encontraron que hubo un cambio favorable en la concentración de HDL a favor del grupo de intervención, con diferencia altamente significativa.

Nosotros hemos tenido experiencia previa en trabajar con pacientes geriátricos, realizando un estudio de intervención con ejercicio para el manejo de osteoartritis de rodilla leve a moderada. Nuestros pacientes alcanzaron realizar 30 minutos de ejercicio continuo (caminata sobre estera o ciclismo en bicicleta estacionaria). Recomendamos que la evaluación del paciente sea integral y personalizada, teniendo presente todos los otros factores, médicos, sociales y culturales, antes de la prescripción de ejercicio y/o cambios de estilo de vida, dada la peculiar condición de muchos pacientes geriátricos. Reco-

mendamos tener presente las recomendaciones de la Sociedad Americana de Geriátría, incluyendo las contraindicaciones para realizar ejercicio.

12 .Retos para el Futuro

El manejo de la hipercolesterolemia en el adulto mayor constituye sin duda un reto para el geriatra, médico general, médico internista o especialista. A continuación, señalamos puntos de interés para el futuro:

- Se ha propuesto que las intervenciones farmacológicas o los cambios de estilo de vida puedan ser inapropiados en los pacientes con demencia, y que la pérdida de peso es usualmente más un problema que un beneficio, y que los cambios en la dieta y en la actividad física pueden ser poco tolerados.
- La aplicación de prevención secundaria con medicamentos podría no ser el paso inicial cuando existan problemas primarios no resueltos. Sin embargo, también existen pacientes sin serias comorbilidades, con buena función cognitiva, y que no desean tener otro evento coronario.
- Dado que en otros estudios se ha encontrado posibles incrementos de la incidencia de cáncer, y en el estudio PROSPER no se encontró evidencia de prevención de ACV, se ha propuesto enfocar estudios en pacientes mayores de 80 años.

Finalmente, destacamos que dadas las múltiples comorbilidades del paciente, la presencia de polifarmacia, y la ya descrita evidencia de beneficio y también de riesgo con medicamentos hipolipemiantes, todos estamos obligados a

realizar un manejo personalizado de los pacientes, buscando el máximo de beneficio y minimizando los riesgos.

Bibliografía

1. Goff D, Bertoni A, Kramer H, et al. Dyslipidemia Prevalence, Treatment, and Control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2006; 113: 647-656.
2. Sacks F, Pfeffer M, Moye L, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *NEJM* 1996; 335(14): 1001-1009.
3. Miettinen T, Pyörala K, Olsson A, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris. Findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997; 96: 4211-4218.
4. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2007 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:e69-e171.
5. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:720-732.
6. Thomas T, et al. Long term intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
7. Hunt D, Young P, John S, Hague W, et al. Benefits of Pravastatin on Cardiovascular Events and Mortality in Older Patients with Coronary Heart Disease are equal to or exceed those seen in younger patients: results from the LIPID trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 931-940.
8. Wenger N, Lewis S, Herrington D, et al., for the Treating to New targets Study Steering Committee and Investigators. Outcomes of Using High- or Low-Dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2007; 147:1-9.
9. Maycock C, Muhlestein J, Horne B, et al. Statin therapy is associated with reduced mortality across all age groups of individuals with significant coronary disease, including very elderly patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 40(10): 1777-1786.
10. Pearson T, Laurora I, Chu H, et al. The lipid treatment assessment project (L-TAP). *Arch Intern Med* 2000; 160: 459-467.
11. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 participants with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-1389.

12. Shepherd J, Cobbe S, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *NEJM* 1995; 333(20): 1301-1307.
13. MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increase risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience. *European Heart Journal* 1999; 20: 725-741.
14. Bulpitt C. Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly. *Heart* 2005; 91:396-400.
15. Shepherd J, Blauw G, Murphy M, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *The Lancet* 2002; 360, 9346: 1623-1630.
16. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *The Lancet* 2002; 360: 7-22.
17. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of Pravastatin and Plasma Lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97:1440-1445.
18. Ridker P, on behalf of the JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease among patients with low levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein. *Circulation* 2003; 108: 2292-2297.
19. Collins R, Armitage J. High risk elderly patients PROSPER from cholesterol-lowering therapy. *The Lancet*. 2002; 360: 1618-1619. Ovbigele B, Hills N, Saver J, Johnston S, and for the CASPR investigators. Secondary-prevention drug prescription in the very elderly after ischemic stroke or TIA. *Neurology* 2006; 66: 313-318.
20. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *The Lancet* 2004; 363: 757-67.
21. Byington R, Davis B, Plehn J, et al. Reduction of stroke events with pravastatin. The Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001; 103: 387-392.
22. Deedwania P, Stone P, Bairey N, et al. Effects of Intensive versus Moderate Lipid-Lowering Therapy on Myocardial Ischemia in Older Patients with Coronary Heart Disease. Results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation* 2007; 115: 700-707.

Tratamiento de las hipertrigliceridemias

15

Paúl Casanova-Romero y Hermes Florez

Se define que un individuo tiene hipertrigliceridemia cuando presenta un nivel sérico mayor o igual a 150 mg/dL, corroborado después de un mínimo de 9 a 12 horas de ayunas. El tratamiento de sujetos con hipertrigliceridemia requiere, en primer lugar, tratar o corregir las causas secundarias identificables, junto con el tratamiento dietético y la actividad física. La razón más importante para tratar la hipertrigliceridemia es prevenir el desarrollo de pancreatitis en aquellos sujetos con niveles muy altos de triglicéridos (≥ 500 mg/dL).

Las evidencias que soportan el tratamiento de hipertrigliceridemia para la prevención de eventos cardiovasculares son actualmente motivo de controversia. Sin embargo, su presencia puede ayudar a identificar y tratar otros componentes del denominado síndrome metabólico, que ejercen un impacto negativo en el riesgo cardiovascular. Para facilitar el enfoque terapéutico de la hipertrigliceridemia, se utilizarán los cuatro niveles de triglicéridos séricos sugeridos en el Panel de Tratamiento para Adultos III del Programa Nacional para la Educación sobre el Colesterol (NCEP, según sus siglas en inglés) Tabla 1.

Tabla 1

Niveles de triglicéridos séricos según el Panel de Tratamiento para Adultos III

Niveles de triglicéridos séricos	mg/dL (mmol per L)
Normal	Menos de 150 mg/dL (< 1.7 mmol/L)
Moderadamente altos	150 a 199 mg/dL (1.7 a 2.25 mmol/L)
Altos	200 a 499 mg/dL (2.26 a 5.64 mmol/L)
Muy altos	Iguales o mayores a 500 mg/dl (\geq 5.65 mmol/L)

Para su evaluación y tratamiento clínico, las causas de hipertrigliceridemia pueden dividirse en causas primarias y secundarias (Tabla 2).

En la mayoría de los casos, la presencia de hipertrigliceridemia se descubre después de realizar un análisis rutinario de lípidos. Sin embargo, los individuos con niveles muy altos de triglicéridos (\geq 500 mg/dL) pudieran presentarse con lipemia retinalis, xantomas o dolor abdominal. En los casos más severos, los sujetos se presentan a la sala de urgencias con dolor abdominal recurrente, náusea, vómito o pancreatitis.

Si los niveles de triglicéridos en un individuo son mayores de 150 mg/dL, previo a su tratamiento debe realizarse un nuevo análisis de lípidos y glicemia, después de 12 a 16 horas de ayunas. En principio, se deben excluir alguna de las causas secundarias de la hipertrigliceridemia, mediante una revisión cuidadosa de la historia, estilo de vida (patrón de dieta de grasas y carbohidratos, actividad física, consumo de alcohol), diagnósticos previos y medicamentos que actualmente usa la persona (Tabla 2). Durante esta revisión, se debe hacer especial hincapié en la identificación de otros componentes de insulino-resistencia o síndrome metabólico: obesidad central (circunferencia de la cintura), presencia o tratamiento de la hipertensión arterial, tolerancia alterada a la glucosa o niveles bajos del colesterol en las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C). Con la finalidad de excluir causas tiroideas, hepáticas y renales de hipertrigliceridemia, se recomienda documentar los valores de los niveles tirotrópina (TSH), amino-transferasas hepáticas, fosfatasa alcalina, creatinina, urea nitrogenada, así como realizar un análisis cuantitativo de orina.

Tabla 2

Causas de la hipertrigliceridemia**Primarias**

Hiperlipidemia Familiar Combinada (Fredrickson tipo IIb o IV)

Hipertrigliceridemia Familiar

Endógena (Fredrickson tipo IV)

Mixta (Fredrickson tipo V)

Quilomicronemia Familiar

Deficiencia de apolipoproteína C-II (Fredrickson tipo I o V)

Deficiencia de la lipoproteína lipasa (Fredrickson tipo I)

Disbetalipoproteinemia Familiar (Fredrickson tipo III)

Secundarias

Dieta (ingesta excesiva de grasa saturada o con elevado índice glicémico)

Insuficiente Actividad Física

Consumo Excesivo de Alcohol

Resistencia a la Insulina

Diabetes Mellitus (particularmente la tipo 2)

Síndrome Metabólico (con triglicéridos mayores de 150 mg/dL)

Obesidad

Esteatosis Hepática no Alcohólica

Enfermedad Renal (uremia o glomerulonefritis)

Hipotiroidismo

Embarazo (elevación fisiológica durante el tercer trimestre)

Desorden Autoinmune (paraproteinemia o lupus eritematoso sistémico)

Alguno de Diversos Tipos de Medicamentos

Antiretrovirales (inhibidores de las proteasas)

Estrógenos (Particularmente los Orales)

Tamoxifen

Anti-Hipertensivos (beta-bloqueadores no selectivos, tiazidas)

Isotretinoína

Resinas Secuestradoras de Acidos Biliares

Glucocorticoides

Immunosupresores (ciclosporina, ciclofosfamida)

Psicotrópicos (fenotiazinas, anti-psicóticos de segunda generación)

Terapia Prolongada con Interferon

15

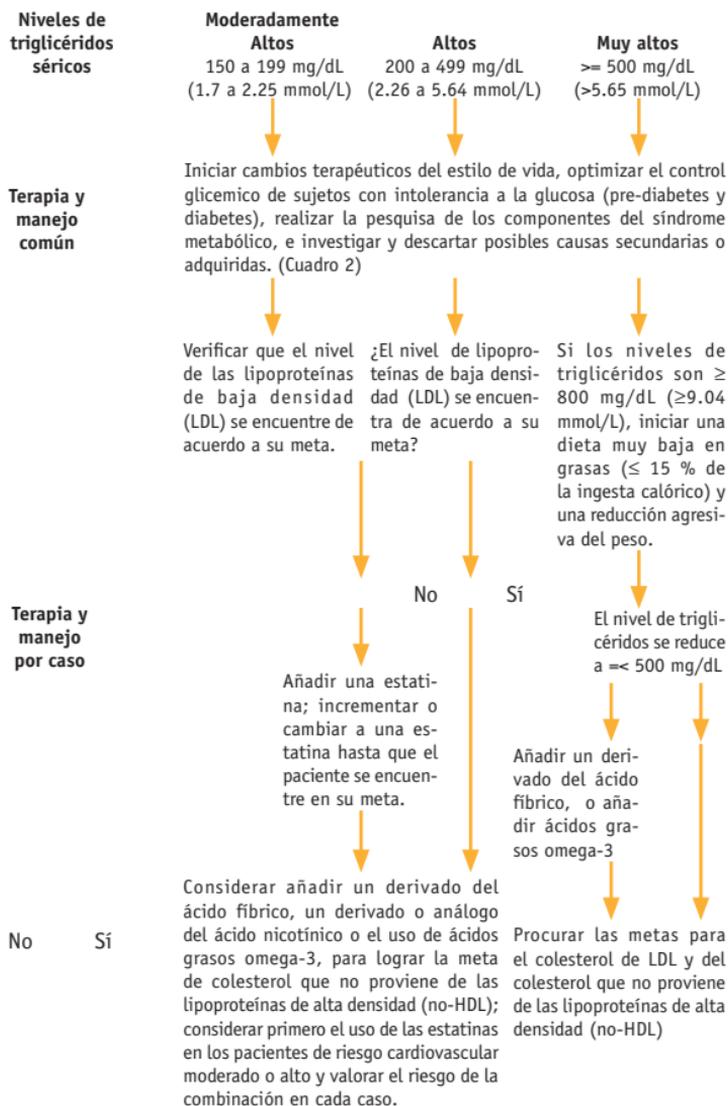
Cuando se presentan niveles mayores de 500 mg/dL sin causa secundaria aparente, la separación de individuos con una causa primaria que les confiere mayor riesgo coronario, como serían los sujetos con hiperlipidemia familiar combinada, de aquellos con menor riesgo, como serían aquellos con hipertrigliceridemia familiar, requiere de la cuantificación de apolipoproteína B y beta-lipoproteínas mediante electroforesis o ultracentrifugación. En niños y adultos jóvenes con hipertrigliceridemia severa, la determinación de la actividad de la lipoproteína lipasa y los niveles de apolipoproteína C-II en un centro especializado permite identificar la causa. Si existe sospecha clínica de pancreatitis, deben medirse los niveles de amilasa y lipasa.

Cambios terapéuticos del estilo de vida

El tratamiento de hipertrigliceridemia comienza con los cambios terapéuticos del estilo de vida (Figura 1). Las personas con hipertrigliceridemia son frecuentemente obesas, insulino resistentes, hipertensos y con tolerancia alterada a la glucosa; todos estos constituyen factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Los individuos con hipertrigliceridemia necesitan una detallada orientación sobre su dieta, debido a que el consumo de alcohol, alimentos ricos en carbohidratos (más del 60% de la fuente diaria de calorías) y grasas saturadas puede contribuir a la hipertrigliceridemia. La disminución de los triglicéridos, en respuesta a la reducción de peso y a los cambios en la alimentación, varía entre los individuos afectados, resultando no mayor a un 25% en la mayoría de los casos. La consulta con un nutricionista o un médico experto en nutrición es de gran ayuda para el manejo de estos casos.

Los cambios terapéuticos del estilo de vida en sujetos con hipertrigliceridemia incluyen una reducción del peso (índice de masa corporal y circunferencia abdominal) en sujetos con sobrepeso y obesidad; una reducción y reemplazo de las grasas más saturadas y trans-saturadas por grasas poli-insaturadas y mono-insaturadas (el incremento del consumo de alimentos ricos en ácidos grasos omega-3 y la eliminación de productos lácteos y carnes rojas); una reducción de los carbohidratos refinados (de alto índice glicémico); la reducción o eliminación

Figura 1
 Algoritmo para el tratamiento hipertrigliceridemias



del consumo del alcohol; y el incremento de la actividad física (al menos 30 minutos, tres veces por semana a un 60% o 70% de su máxima capacidad aeróbica).

El Panel de Tratamiento para Adultos III del NCEP recomienda que el consumo de carbohidratos no sobrepase entre el 55% y 60% de los requerimientos diarios y el de proteínas entre el 15% y 20%, mientras que las grasas totales y saturadas no deben sobrepasar entre un 30% y 7%, respectivamente.

En los sujetos con hipertrigliceridemia y niveles muy bajos de colesterol de alta densidad (HDL-C) no sólo es importante la pérdida de peso y el incremento de la actividad física, sino además la eliminación del hábito del tabáquico.

En los casos severos de quilomicronemia familiar, el consumo de grasa debe restringirse entre un 10% y 15% del total diario de calorías, con una disminución sustancial de todos los tipos de grasas.

Manejo farmacológico de las hipertrigliceridemias

Si los cambios terapéuticos del estilo de vida y el control de las causas secundarias en un período de 3 a 6 meses no son suficientes para mantener los niveles de triglicéridos en <200 mg/dL, entonces se debe considerar la adición de alguno de los medicamentos recomendados para el manejo de las hipertrigliceridemias (Tabla 3), basada en el análisis integral del patrón de lípidos y el riesgo individual de desarrollar enfermedad.

Los derivados del ácido fibríco (fibratos) son los principales medicamentos utilizados para manejar las hipertrigliceridemias. La efectividad de estos derivados en la reducción de morbilidad y mortalidad de las enfermedades cardiovasculares ha sido motivo de controversia. Los estudios iniciales mostraban que estos medicamentos reducían la frecuencia de eventos cardiovasculares. En este particular, la utilización de

Tabla 3

Medicamentos recomendados para el tratamiento de las hipertrigliceridemia

Medicamentos	Reducción esperada de los triglicéridos	Mecanismos de acción propuesto para reducir los triglicéridos	Principales efectos secundarios
Derivados del ácido fibrico Benzafibrato Ciprofibrato Fenofibrato Gemfibrocilo	20-50 %	Complejos y no del todo dilucidados. Son agonistas para el PPRA alfa, a través del cual reduce la actividad del gen Apo-CIII y aumenta la actividad de los genes para Apo A-I, proteína transportadora de ácidos grasos, oxidación de ácidos grasos y posiblemente de la lipoproteína lipasa.	Dispepsia, dolor abdominal., erupción, urticaria, pérdida del cabello, mialgia, ansiedad, vértigo, dificultad para dormir, fatiga, dolor de cabeza, impotencia, anemia, miopatía reversible, rabdomiolisis, especialmente la combinación de gemfibrocilo/estatina.
Derivados y análogos del ácido nicotínico Acipimox Cristales de ácido nicotínico de liberación inmediata o regular Niacina de liberación lenta Niacina de liberación sostenida o intermedia	35-50 %	En los adipocitos, inhibe la lipólisis de triglicéridos por la lipasa sensible a hormona. En el hígado, reduce la síntesis de triglicéridos al inhibir tanto la síntesis como la esterificación de ácidos grasos, lo cual incrementa la degradación de Apo B. Estimula la actividad de lipoproteína lipasa.	Sofocos, pruritos, elevación de las enzimas del hígado, hepatotoxicidad, hiperuricemia, agravamiento de enfermedad ulcerosa péptica, tolerancia alterada a la glucosa.
Ácidos grasos poli-insaturados de omega-3 Acido eicosapentaenoico Acido docosahexaenoico Acido alfa-linolénico Etil-esteres de ácidos grasos omega-3	25-45 %	Reducción de la síntesis hepática de VLDL.	Sabor a pescado, sangrados nasales, molestias gastrointestinales y incremento de peso.
Estatinas Atorvastatina Fluvastatina Lovastatina Pravastatina Rosuvastatina Simvastatina	6-35 %	No bien dilucidados. Pudieran incrementar la captación de VLDL a través de los receptores de LDL (Apo B/E) o disminuir la frecuencia de entrada de los triglicéridos y Apo B VLDL.	Molestias gastrointestinales, dolor de cabeza., erupciones en piel y dificultades para dormir. Incrementos de las enzimas del hígado. Mialgias y articulares. Miopatía, rabdomiolisis y hepatotoxicidad.

gemfibrocilo en hombres con hipertrigliceridemia y niveles de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) bajos resultó en una disminución estadísticamente significativa de estos eventos. La terapia con fenofibrato también demostró una reducción angiográfica de la progresión de enfermedad coronaria en pacientes con diabetes tipo 2. Sin embargo, los investigadores del estudio FIELD describieron que, aun cuando con fenofibrato los niveles de triglicéridos y del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad y de alta densidad en individuos diabéticos mejoran favorablemente, el objetivo clínico primario (la reducción de los eventos cardiovasculares) no resultó en una disminución estadísticamente significativa. Los análisis de los objetivos secundarios (reducción de retinopatía, progresión de la albuminuria, infarto no fatal del miocardio y revascularización coronaria), así como los resultados en el grupo sin enfermedad cardiovascular previa sí demostraron beneficios significativos. En los sujetos en fenofibrato, el mismo estudio encontró un incremento reversible de los niveles de creatinina sérica. Estos resultados sugieren que la utilización de derivados del ácido fíbrico (fibratos) en la prevención de riesgo cardiovascular se reservaría para un grupo muy selecto de individuos.

Los derivados del ácido nicotínico son medicamentos que no sólo tienen un efecto sobre la reducción de los triglicéridos, sino además causan un importante incremento de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la reducción de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Los estudios que han evaluado el efecto de estos medicamentos en la mortalidad general y cardiovascular son limitados. El estudio con mayor número de sujetos, reportó que en los pacientes tratados con uno de los derivados del ácido nicotínico (niacina) se redujo la frecuencia de infartos no fatales del miocardio, pero sin diferencias estadísticamente significativas en la reducción de todas las causas de muerte después de los 5 años. Sin embargo, el seguimiento de los individuos tratados con estos derivados

por nueve años sugirió una disminución de las frecuencias para todas las causas de mortalidad.

Las estatinas son principalmente inhibidores de la reducción de HMC-CoA y por tanto de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C). Sin embargo, por mecanismos no bien dilucidados, pueden producir –dependiendo del compuesto y la dosis– una reducción de los niveles de triglicéridos. Estos fármacos no son la primera elección cuando los individuos presentan triglicéridos mayores de 500 mg/dL. Una ventaja de estos medicamentos es la cantidad de datos que demuestran una reducción significativa del riesgo a la enfermedad coronaria, en particular en pacientes con hipertrigliceridemia.

Los ácidos grasos del tipo omega 3 se presentan en aceites vegetales bajo la forma de ácido alfa-linoleico (18:3) en los productos derivados de la soya, el aceite de canola y las nueces inglesas, y en los aceites de origen marino bajo la forma de ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5) y ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6). Las formas marinas son las más activas en el tratamiento de la hipertrigliceridemia. Aun cuando se requiere un mayor número de estudios clínicos antes de recomendar el uso de ácidos grasos omega 3 en dosis iguales o mayores de 2-4 g por día para la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares; el estudio GISSI-Prevenzione sugiere su utilización como una opción terapéutica para la prevención secundaria de muerte en sujetos con infarto del miocardio coronaria. Recientemente, se han aprobado formas altamente concentradas de los etil ésteres de omega 3 para su utilización en casos de hipertrigliceridemia. Los ácidos grasos del tipo omega 3 son alternativas válidas en el tratamiento de la hipertrigliceridemia, y su utilización en combinación con estatinas parece reducir los triglicéridos hasta en un 30%.

El uso de la combinación estatina-derivado del ácido fibrico (en especial el fenofibrato) parece ser efectiva y segura en la mayoría de los casos, si se siguen ciertas premisas antes

de comenzar su uso. Los datos del estudio FIELD demostraron la ausencia de episodios de rabdomiolísis en más de 1000 pacientes que tomaron tanto fenofibrato como una estatina. La combinación de una estatina y los derivados del ácido fíbrico en pacientes diabéticos tipo 2 se evalúa actualmente en el estudio ACCORD.

Todo sujeto que se inicie en una combinación estatina-derivado del ácido fíbrico debe tener una función renal normal, obtener un valor de la creatinina quinasa muscular antes de iniciar la combinación, y otro si los síntomas sugieren miopatías, no tomar otro medicamento que interfiera el metabolismo de la estatina o los derivados del ácido fíbrico, y evitar utilizar desde el inicio la máxima dosis recomendada para ambos medicamentos. El individuo que la toma debe poder reconocer y reportar los síntomas que se asocian a rabdomiolísis o miopatías, y quien la prescribe debe suspender ambos medicamentos ante elevaciones de cercanas a ≥ 5 veces el valor de la creatinina quinasa normal en sujetos sintomáticos.

El uso de la combinación de una estatina con un derivado del ácido nicotínico está aprobado para el tratamiento de individuos con altos niveles de colesterol asociado a pequeñas partículas lipoproteína de baja densidad (LDL-C), altos niveles de triglicéridos y bajos niveles de colesterol asociado a lipoproteína de alta densidad (HDL-C). Las bajas dosis de niacina y estatina se han asociado con una disminución significativa de los eventos cardiovasculares.

Para los sujetos con triglicéridos entre 200-500 mg/dL, sin ninguna otra anormalidad en el patrón de lípidos, el inicio de la terapia farmacológica es controversial y debe ser individualizado. Sin embargo, la presencia adicional de algunos de los otros componentes del síndrome metabólico no relacionados con lípidos (obesidad abdominal, hipertensión arterial o tolerancia alterada a la glucosa), debe garantizar la discusión con el sujeto de la terapia farmacológica con derivados del ácido

fibrico con o sin la combinación ácidos grasos omega 3. Si el individuo presenta niveles bajos de colesterol relacionados con lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), entonces se debe considerar utilizar análogos o derivados del ácido nicotínico, con o sin la combinación de ácidos grasos omega 3.

Las experiencias con otras modalidades terapéuticas son más limitadas. Exetimibe por ejemplo reporta una reducción de los triglicéridos de tan solo un 9%. En pacientes con hiperlipidemias combinadas con predominio de hipertrigliceridemia, el uso de tetrahidrolipstatin (Orlistat), un inhibidor de la lipasa pancreática y gemfibrocilo produjeron una reducción de los triglicéridos en más de un 50%. La plasmaferesis raramente es utilizada para casos de hiperquilomicronemia severa y refractaria al ayuno.

Pudieran incrementar la captación de VLDL a través de los receptores de LDL (Apo B/E) o disminuir la frecuencia de entrada de los triglicéridos y Apo B VLDL. Molestias gastrointestinales, dolor de cabeza,, erupciones en piel y dificultades para dormir. Incrementos de las enzimas del hígado. Mialgias y articulares. Miopatía, rabdomiolisis y hepatotoxicidad.

Para los sujetos con triglicéridos entre 200-500 mg/dL con anormalidades adicionales en su patrón de lípidos, se sugiere seguir las metas de tratamiento descritas por el Panel de Tratamiento para Adultos III del NCEP. Éste se enfoca fundamentalmente en lograr un nivel de colesterol de las lipoproteína de baja densidad (LDL-C) adecuado al riesgo de enfermedad coronaria individual, basado en el uso inicial de estatinas; la intensificación del esfuerzo del manejo del sobrepeso y el incremento de la actividad física. Una vez logrado el nivel de LDL-C deseado, si persiste un nivel de triglicéridos séricos ≥ 200 mg/dL, el panel considera como meta secundaria que el valor de la suma de colesterol no proveniente de lipoproteínas de alta densidad (no-HDL-C = colesterol total - [LDL-C+VLDL-C]) sea no mayor de 30 mg/dL de su LDL-C adecuado para su riesgo

a enfermedad coronaria. El panel sugiere incrementar la dosis, cambiar la estatina, la adición de análogos o derivados del ácido nicotínico y/o derivados del ácido fibríco, para disminuir el colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C).

El colesterol no proveniente de lipoproteínas de alta densidad (no-HDL-C) representa, para muchos autores, la fracción más aterogénica que posee un individuo. El colesterol contenido en las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL-C) y algunas partículas pequeñas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C) tienen mayor potencial aterogénico que las partículas grandes de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C), ricas en triglicéridos. Hasta el presente, las mediciones rutinarias de laboratorio no permiten identificar si los individuos con triglicéridos ≥ 200 mg/dL y un nivel adecuado de colesterol derivado de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), está constituida por partículas pequeñas o grandes de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), razón por la cual se recomienda realizar el cálculo de la concentración de colesterol no proveniente de lipoproteínas de alta densidad (no-HDL-C).

Para los individuos con enfermedad coronaria, equivalentes de riesgo a enfermedad coronaria o con un riesgo calculado a desarrollar enfermedad coronaria en 10 años $\geq 20\%$, que presentan un perfil lipídico, caracterizado por la persistencia de hipertrigliceridemia y niveles muy bajos de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), el Panel de Tratamiento para Adultos III del NCEP sugiere que su riesgo a otros eventos puede disminuir con la adición de derivados del ácido nicotínico o del ácido fibríco, que no sólo disminuyen los triglicéridos sino que además incrementan el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C).

Situaciones Especiales y Enfermedades Concomitantes

Mujeres

El incremento de los triglicéridos en el plasma y la reducción de las concentraciones de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) pueden ser factores particularmente importantes en las mujeres. El incremento del riesgo a enfermedad cardiovascular con el aumento de los triglicéridos es mucho más profundo en mujeres que en hombres. Sin embargo, el tratamiento de los triglicéridos en las mujeres no varía del recomendado para la población general.

Los niveles de triglicéridos se incrementan progresivamente durante el embarazo, doblando o triplicando su valor al término del mismo y retornando a los niveles previos al embarazo en el período posparto, seis semanas después. Este incremento se asocia con el incremento paralelo de los estrógenos en el embarazo. Descontinuar los medicamentos con efectos sobre los lípidos durante el embarazo es la norma. La pancreatitis durante en embarazo es poco frecuente (1 caso por cada 3.000 nacimientos vivos). La mayoría de los casos son usualmente leves y tan sólo 4-6% de los casos se relacionan con hiperlipidemias fenotipo Fredrickson tipo I y V.

Pacientes diabéticos tipo 2

En los individuos con diabetes tipo 2, el patrón de lípidos más común es la elevación de triglicéridos y la disminución de las partículas de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Entre 85% a 95% de los individuos con diabetes tipo 2 presentan niveles de hipertrigliceridemia menores a 400 mg/dL. Causas primarias como hiperlipidemia familiar combinada y hipertrigliceridemia familiar, que ocurren frecuentemente en sujetos

15

diabéticos, contribuyen a la expresión de niveles muy altos de triglicéridos en ciertos individuos. Otras causas secundarias, tales como la enfermedad renal, el hipotiroidismo, el uso de alcohol o estrógenos, sin embargo, deben ser investigadas en todo paciente con diabetes. Con la única variante de lograr un control óptimo de la glicemia y la evaluación de la presencia de enfermedad renal previo a la utilización de derivados de ácido fibríco, el resto del manejo de las hipertrigliceridemias en sujetos diabéticos tipo 2 sigue el mismo sistema de terapéutica recomendado para todos los individuos no diabéticos. De los hipoglicemiantes orales agonistas PPAR_α disponibles, pioglitazona disminuye los triglicéridos mucho más que rosiglitazona. Esta disminución varió entre un 14% a un 26%. El mecanismo de acción es un incremento de depuración de los triglicéridos en plasma. Se esperan los resultados del estudio ACCORD para determinar si el uso de una estatina y un derivado del ácido fibríco (fibrato) reducen los eventos cardiovasculares en esta población.

Individuos con infección por VIH

En individuos infectados con VIH, con frecuencia se observa un aumento de los niveles de triglicéridos, del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y un descenso del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C). Los inhibidores de la proteasa son uno de los medicamentos antiretrovirales que forman parte del tratamiento de antiretrovirales de gran actividad (TARGA). Estos medicamentos usualmente pueden aumentar considerablemente los niveles de triglicéridos y colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C). La hipertrigliceridemia en este grupo de pacientes puede favorecer la aparición de pancreatitis en los individuos que se encuentran recibiendo sulfametoxazol-trimetropim, pentamidina o didanosina. Los cambios terapéuticos del estilo

de vida se ven limitados en algunos sujetos con caquexia o en medicamentos antiretrovirales que requieren tomarse con alimentos grasos para mejorar su absorción. Se aconseja que, antes del tratamiento de la dislipidemia, se evalúe la presencia de disfunción hepática, la coinfección de hepatitis virales y las interacciones de medicamentos utilizados en para el manejo de infecciones y los lípidos.

Adultos mayores y Ancianos

Numerosos estudios epidemiológicos y estudios clínicos recientes han demostrado el beneficio en la prevención secundaria para enfermedad cardiovascular que se obtiene con la reducción del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en pacientes mayores de 65 años con hipercolesterolemia, mediante el uso de estatinas. Sin embargo, la evidencia sobre el beneficio en el tratamiento del la hipertrigliceridemia en el adulto mayor es limitada, pues en ninguno de los estudios clínicos realizados hasta la fecha se ha demostrado que la reducción de los triglicéridos, como principal intervención en este grupo poblacional de alto riesgo, lleve a una disminución de morbi-mortalidad por enfermedad cardiovascular. Tan sólo el estudio de intervención del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) en los veteranos, demostró que el tratamiento con gemfibrocilo fue efectivo en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares en adultos mayores con LDL-C normal y niveles bajos de HDL-C.

Lecturas recomendadas

1. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: result of the GISSIPrevenzione trial. *Lancet* 1999; 354:447-55.
2. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the diabetes atherosclerosis intervention study, a randomized study. *Lancet* 2001; 357:905-10.
3. American Diabetes Association. Detection and management of lipid disorders in diabetes (consensus statement). *Diabetes Care* 1993; 16 (suppl 2):106-112.
4. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes (position statement). *Diabetes Care* 2002; 25 (suppl 1):S74-S77.
5. Assmann G, Schulte H. The importance of triglycerides: results from the Prospective cardiovascular Munster (PROCAM) Study. *Eur J Epidemiol* 1992; 8(Suppl 1): 99-103.
6. Barter PJ, Rye KA. Cardioprotective properties of fibrates: which fibrate, which patients, what mechanism? *Circulation* 2006;113:1553-5.
7. Bersot T, Haffner S, Harris WS, et al. Hypertriglyceridemia: management of atherogenic dyslipidemia. *J Fam Pract* 2006;55(7):S1-8.
8. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583-92.
9. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Dyslipidemia associated with retroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:10-4.
10. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245-55.
11. Carlson LA. Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. *J Intern Med* 2005; 258:94-114.
12. Cucuzzela M, Smith P, Nashelsky J. When should we treat isolated high triglycerides? *J Fam Pract* 2004; 53:142-4.
13. Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI, et al. An omega 3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persistent hipertrigliceridemia. *Heart* 2001; 85: 544-8.
14. Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, et al. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patient with diabetes and peripheral arterial disease. The ADMIT Study: a randomized trial. *JAMA* 2000; 284:1263-70.
15. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 16(19):2486-97.

16. Gehard GT, Ahmann A, Meeuws K, et al. Effects of a low-fat diet compared with those of a high-monosaturated fat diet on body weight, plasma lipids and lipoproteins, and glycemic control in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 668-73.
17. Ginsberg HN. Hypertriglyceridemia: new insights and new approaches to pharmacologic therapy. *Am J Cardiol* 2001; 87:1174-80.
18. Ginsberg HN, Bonds DE, Lovato LC, et al. Evolution of the lipid trial protocol of the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 2007; 99[suppl]: 56i-67i.
19. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hiperlipidemia (the SAFARI trial) *Am J Cardiol* 2005; 95:462-8.
20. Grundy SM, Vega GL. Two different views of the relationship of hypertriglyceridemia to coronary heart disease. Implications for treatment. *Arch Intern Med*. 1992; 152(1)28-34.
21. Grundy SM, Cleeman JI, Baird Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. *Circulation* 2004;110: 227-239.
22. Grundy SM. Consensus statement: role of therapy with "statin" in patients with hypertriglyceridemia. *Am J Cardiology* 1998; 81(4A): 1B-6B.
23. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4:385-91.
24. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
25. Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS, et al. Glycemic index: overview of implications in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:266S-73S.
26. Jialal I. A practical approach to laboratory diagnosis of dyslipidemia. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 128-138.
27. Jurado J, Seip R, Thompson PD. Effectiveness of ezetimibe in clinical practice. *Am J Cardiol* 2004; 93(5): 641-3.
28. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1849-61.
29. Khan MA, St Peter JV, Xue JL. A prospective, randomized comparison of metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care* 2002; 25(4): 708-11.
30. LaRosa JC. Cholesterol management in women and the elderly. *J Intern Med* 1997; 241: 307-316.
31. Lichtenstein AH, et al. Diet and lifestyle recommendation revision 2006: A statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 114 (1): 82-96.
32. McKenney J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. *Arch Intern Med* 2004;164:697-705.

- 15
33. Oh R. Practical applications of fish oil (omega-3 fatty acids) in primary care. *J Am Board Fam Pract* 2005;18:28-36.
 34. Paffenbarger RS, LeeI-M Jr. Exercise and fitness. In: Manson JE, Ridker PM, Gaziano JM, Hennekens CH, eds. "Prevention of myocardial infarction". New York, City. Oxford University Press, 1996;172-193.
 35. Pejic RN, Lee DT. Hypertriglyceridemia. *J Am Board Fam Med* 2006;19(3):310-6.
 36. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events. VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1585-91.
 37. Sakamoto J, Kimura H, Moriyama S, et al. activation of human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) subtypes by pioglitazone. *Biochem Biophys Res Commun* 2000, 278(3): 704-11.
 38. Salameh WA, Mastrogiannis DS. Maternal hiperlipidemia in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1994; 37:66-77.
 39. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623-30.
 40. Stone NJ, Bilek S, Rosenbaum S. Recent National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III update: adjustments and options. *Am J Cardiol* 2005; 96:53E-59E.
 41. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, et al. Effect of different agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005;165:723-30.
 42. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patient with metabolic síndrome. *Arch Intern Med* 2005;165:1154-60.
 43. The Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975;231:360-81.
 44. Tolentino MC, Ferenczci A, Ronen L, et al. Combination of gemfibrozil and orlistat for treatment of combined hyperlipidemia with predominant hypertriglyceridemia. *Endocr Pract* 2002; 8(3):208-12.
 45. Warth MR, Arky RA, Knopp RH. Lipid metabolism in pregnancy II. Altered lipid composition in intermediate, very low, low and high-density lipoprotein fractions. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41:649-55.
 46. Wohl DA, Tien HC, Busby M, et al. Randomized study of safety and efficacy of fish oil (omega-3 fatty acid) supplementation with dietary and exercise counseling for treatment of antiretroviral therapy-associated hypertriglyceridemia. *Clin Infect Dis* 2005;15(10):1498-504.
 47. Worm D. et al The nicotinic acid analogue acipimox increases plasma leptin and decreases free fatty acids in type 2 diabetes patients. *Eur J Endocrinol* 2000;143-389.
 48. Yuan G, Al Shali KZ, Hegele RA. Hipertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ* 2007; 10(8):1113-20.

Recomendaciones de actividad física para los pacientes con dislipidemias

16

Campos-Nonato I, Barquera S, Medina C

La actividad física es cualquier tipo de movimiento voluntario o involuntario, y el ejercicio es un tipo de actividad física planeada y estructurada. La dosis de actividad física requerida para producir beneficios en la salud depende de la frecuencia, duración e intensidad.

Los rangos de actividad física van desde los movimientos leves (como descansar, trabajar en el hogar, la jardinería o caminar), hasta los movimientos con gran intensidad que requieren del uso de varios grupos musculares (como correr o levantar pesas).

Estudios epidemiológicos como el NHANES-I (National Health and Nutrition Examination Survey), el MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) y varios estudios poblacionales finlandeses sustentan el principio de que un nivel alto de acti-

16 vidad física disminuye las concentraciones séricas triglicéridos y colesterol total, y un incremento de lipoproteínas de alta densidad.

La energía que se gasta durante el ejercicio y el consumo de oxígeno posterior al ejercicio (ECOP) depende del tipo, la intensidad y la duración de la rutina. Se estima que el gasto total de energía puede variar aproximadamente entre 2 a 20 kcal/kg/hr.

Efectos del ejercicio en dislipidemias

La actividad física moderada que se practica de forma habitual promueve una disminución de la frecuencia cardiaca en reposo, y en respuesta al esfuerzo, incremento de la extracción de oxígeno por parte de los tejidos y disminución de la tensión arterial en reposo y post ejercicio. Se ha descrito que períodos cortos de entrenamiento de tan solo una semana, son capaces de inducir cambios favorables en el control lipídico, aunque este mejoramiento se deteriora 72 horas después del último ejercicio, por lo tanto el ejercicio debe ser constante.

La práctica de ejercicio en periodos cortos de tiempo produce disminución de las concentraciones séricas de triglicéridos, y la práctica repetitiva y prolongada a lo largo de semanas o meses produce efectos benéficos no solo sobre los triglicéridos (reducción del 13- 15%), sino también sobre el colesterol total (reducciones de 15%, la fracción de c-HDL (aumento de 12 a 18%), aumento de la LPL, disminución de la lipasa hepática y el tamaño de las partículas de c-LDL que las convierte en más grandes y menos densas (menos aterogénicas). Por otro lado, se ha reportado que el ejercicio contribuye a la pérdida de peso aún sin dieta, y reduce el riesgo de enfermedad coronaria al disminuir la grasa corporal, la tensión arterial 5-10 mmHg, hasta 30 mg/dl la glucemia y 0.5% a 1.5% la hemoglobina glucosilada.

Beneficios en la capacidad aeróbica o pulmonar

En la investigación, uno de los principales temas discutidos ha sido el papel que desempeña el ejercicio para mejorar o mantener una masa corporal saludable, así como una capacidad aeróbica adecuada (esta última medida a través de la VO_2 máxima). No obstante, dado que el ejercicio y la nutrición no son del todo independientes uno del otro, debe contarse con una dieta capaz de permitir una ejercitación apropiada, ya que una adecuada alimentación en calidad y composición, incrementará la habilidad para realizar ejercicio.

La intensidad con la que se realiza el ejercicio (medida a través del VO_2 max) determinará el sustrato que utilizará el organismo como principal fuente de energía. Así por ejemplo, una intensidad muy baja de ejercicio (25% VO_2 max) hará que los ácidos grasos libres (AGL) en sangre sean la principal fuente de energía. A medida que se incrementa la intensidad, la contribución de glucosa sanguínea y de glucógeno muscular también aumentan, y disminuye la de ácidos grasos sanguíneos. A una intensidad moderada de ejercicio (65% VO_2 max), la utilización de ácidos grasos (AG) aumenta y la de carbohidratos disminuye. A esta intensidad de ejercicio, el total de los cuatro sustratos mayores (AGL en sangre, glucosa sanguínea, glucógeno muscular y triglicéridos) contribuyen sustancialmente a la producción de energía. Esta intensidad de ejercicio es generalmente la elegida para mejorar la condición física. A una intensidad alta (85% VO_2 max), la oxidación de grasas se reduce y el glucógeno muscular se convierte en el sustrato más importante. El ejercicio de resistencia incrementa la oxidación de grasas en sujetos delgados, en donde la principal fuente de oxidación de éstas son los depósitos de triglicéridos en el músculo.

Principios básicos de la prescripción de actividad física

La prescripción de actividad física debe ser realizada en forma individual y específica para cada paciente, y estará determinada de acuerdo a los antecedentes mórbidos y a la evaluación realizada en cada uno de ellos.

Se sustenta en los siguientes componentes:

- *Intensidad*
- *Frecuencia*
- *Duración*
- *Tipo de ejercicio*

I. Intensidad

La actividad física se clasifica en liviana, moderada o intensa dependiendo de la cantidad de energía o esfuerzo necesario para realizar la actividad. Para obtener beneficios en la salud de las personas, es necesario realizar una actividad física moderada o intensa, que logre gastar aproximadamente 150 kcal por día o 1000-1200 kcal semanales. El tiempo necesario para gastar esta cantidad de energía varía de acuerdo a la intensidad del ejercicio a realizar; mientras más liviano requiere más tiempo y viceversa.

La intensidad del ejercicio a realizar se determina por los siguientes parámetros:

- Frecuencia cardiaca de trabajo (FCT)
- Percepción del esfuerzo (escala de Borg)
- METs
- Signos y síntomas

- La FCT se calcula de acuerdo a la “reserva de frecuencia cardíaca” a través de la Fórmula de Karvonen modificada:

$$FCT = \text{Porcentaje de FC máxima} \\ (\text{que va de 40-75\%}) (220 - \text{edad})$$

Ejemplo de actividad física a FC de trabajo de 60% de intensidad para una persona de 40 años de edad:

$$FCT = 60\% (220 - 40) \\ FC \text{ trabajo } 60\% = 0.6 (180) \\ FC \text{ trabajo } 60\% = 108 \text{ latidos/min.}$$

Una FC razonable para este paciente sería 108 latidos por minuto.

La actividad física puede iniciarse a intensidades entre 40% a 50%, para luego aumentar la intensidad de trabajo, según la patología y la tolerancia del paciente a 60 – 75%.

- **Percepción del esfuerzo** de acuerdo a la Escala de Borg. Corresponde a la percepción subjetiva del paciente frente al nivel de esfuerzo realizado y que debe situarse entre 5 a 6 en la escala modificada (ver Tabla 1).
- **Múltiplos de la Tasa de Metabolismo Basal (METs)** o gasto calórico de las actividades.

Es otra forma de determinar la intensidad de ejercicio. Corresponde al gasto energético durante la actividad, medido como METs (más adelante se explica cómo calcular el metabolismo basal de acuerdo a edad, sexo, peso corporal dentro de los rangos normales y el gasto energético por actividad física según múltiplos del metabolismo basal). En la práctica este método se puede utilizar para asesorar al paciente en cuanto

Tabla 1
Escala de Borg modificada

**Percepción subjetiva del nivel de cansancio o fatiga.
El individuo debe colocar una nota de su nivel de cansancio
o fatiga según la siguiente escala:**

0	Absolutamente nada
0,5	Casi nada
1	Muy poco
2	Poco
3	Moderado
4	Algo pesado
5-6	Pesado
7-9	Muy pesado
10	Demasiado pesado

a las actividades diarias que puede realizar basándose en las unidades METs según la actividad.

Para calcular el gasto energético por actividad física es necesario seguir los siguientes pasos:

1. La Tabla 2 muestra un formulario que sirve para hacer el cálculo. En la columna de la izquierda se indican las horas del día, y las cuatro siguientes dividen cada hora por intervalos de 15 minutos; a su vez, cada intervalo se subdivide en dos columnas: en la primera se debe anotar la "Categoría de actividad" de acuerdo con los códigos de la Tabla 3, y a la derecha, los METs correspondientes a esa actividad.
2. Posteriormente se debe hacer la suma de los METs/15 min para cada hora y anotar el resultado en la columna de la extrema derecha del formulario; así se obtendrá

Tabla 2

Cálculo de la actividad física en 24 horas, basado en intervalos de 15 minutos

Hora	15 min		15 min		15 min		15 min		Total METS/hora
	Categoría de actividad	METS	Categoría de actividad	METS	Categoría de actividad	METS	Categoría de actividad	METS	
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12 p.m.									
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									

Total METS/24 horas =

METS: equivalentes metabólicos

Fuente: modificado de López-Alvarenga JC, Reyes-Díaz S, Castillo-Martínez L, Dávalos-Ibáñez A, González-Barranco J. Reproducibilidad y sensibilidad de un cuestionario de actividad física en población mexicana. Salud Publica Mex 2001; 43:306-312.

Tabla 3

Equivalentes metabólicos para diversas actividades físicas

Categoría de actividad	Ejemplos de actividad por categoría	Gasto energético (METS/15 min)
1	Acostado: dormido o recostado en descanso	0.25
2	Sentado: en clase, comiendo, escribiendo, leyendo, escuchando radio, viendo la TV o tomando un baño de tina	0.38
3	De pie o actividad ligera: lavarse, afeitarse, peinarse, cocinar	0.57
4	Vestirse, bañarse, conducir un auto o caminar tranquilo	0.70
5	Limpieza de casa, caminar moderadamente, ir a la escuela o de compras, conducir moto, trabajo manual ligero [oficina, laboratorio, panadero, zapatero, mecánico, electricista, pintor, estilista, trabajador de empresa, granja (alimentar animales)]	0.83
6	Actividad deportiva ligera: fútbol (aficionado), bicicleta (paseo), voleibol, béisbol, boliche	1.20
7	Trabajo manual moderado: obrero (industria o albañil), cargador, trabajo de plantación, forestal, minería	1.40
8	Actividad deportiva moderada: aeróbicos, tenis, jogging, badminton, ciclismo (rápido), natación, gimnasia, danza, caminata	1.50
9	Trabajo manual intenso: campesino (sembrar o arar los campos), granjero, talar árboles	1.95
10	Actividades deportivas intensas: carreras a pie, fútbol, basquetbol, squash, ráquetbol, boxeo, salto de cuerda	1.97

METS: equivalentes metabólicos

Fuente: modificado de López-Alvarenga JC, Reyes-Díaz S, Castillo-Martínez L, Dávalos-Ibáñez A, González-Barranco J. Reproducibilidad y sensibilidad de un cuestionario de actividad física en población mexicana. Salud Publica Mex 2001; 43:306-312

el total de METS por hora. Se deberá tener cuidado de sumar solamente las cifras correspondientes a los METS (columnas sombreadas), sin tomar en cuenta los códigos de actividad.

3. En la columna de la extrema derecha, se debe hacer la suma vertical de los METs por hora, para obtener el total de METs en 24 horas.
4. Enseguida, hay que multiplicar esta última cantidad por el peso del individuo (en kg), para obtener el gasto energético por actividad física en 24 horas.
5. Si se quiere obtener una estimación promedio de los METs de actividad física del individuo (por ejemplo, para comparar antes y después de un plan de actividad física), se puede dividir la cantidad mencionada en el punto 3 entre 24, un sencillo promedio.

Recuérdese que el gasto de energía por actividad física es sólo uno de los tres componentes del gasto energético total, el cual incluye el gasto energético basal y la acción dinámica específica de los alimentos. Si bien el llenado del formulario que se presenta en el cuadro 1 parece un tanto complicado por el número de celdillas que contiene, debe considerarse que para actividades constantes como dormir o trabajar, sólo bastará con escribir "1" en la columna de la extrema derecha, por cada hora que se lleven esas actividades.

Dado que la actividad física puede variar considerablemente los fines de semana en comparación con otros días, se recomienda hacer la evaluación en un día que pueda considerarse "típico", o mejor, añadir una evaluación que considere un día de fin de semana.

- **Signos y síntomas:** Es importante estar atentos a todos los signos y síntomas que presente el paciente durante la realización del ejercicio y que pudieran evidenciar un

16 nivel excesivo de esfuerzo y/o un manejo inadecuado de su patología. Es necesario determinar complicaciones macro y micro vasculares a través de una historia clínica, focalizada en la detección de síntomas y signos de enfermedades que afecten los órganos blanco, por ejemplo: presencia de otro factor de riesgo coronario, enfermedad microvascular (retinopatía proliferativa o nefropatía, incluyendo microalbuminuria), enfermedad vascular periférica, nefropatía autonómica, mareo o vértigo, palidez, sudoración fría, disnea, fatiga, hipertensión arterial ó angor.

II. Frecuencia

La frecuencia indicada debe ser entre 3 a 5 sesiones a la semana dependiendo de la patología del paciente. Diversos estudios lo recomiendan, ya que un número menor a 3 sesiones no lograría promover los cambios fisiológicos necesarios para mejorar la capacidad funcional y los efectos sobre el perfil de lípidos.

Para las personas sedentarias se recomienda comenzar con un programa de actividad física en forma paulatina, eligiendo una actividad que sea de su agrado, aumentando en forma progresiva la duración de la actividad, agregando algunos minutos cada 3 - 4 días, hasta lograr el nivel de gasto energético (150 kcal/día) con un esfuerzo moderado.

Aquellas personas que realizan actividad física moderada con una frecuencia de 5 o más veces por semana, pueden aumentar la duración o intensidad de su actividad.

III. Duración

Dentro de los límites, existe una relación inversamente proporcional entre la duración y la intensidad. Debe privilegiarse la duración frente a la intensidad, que debiera no ser inferior

a 30 minutos de actividad aeróbica diaria. Personas sedentarias o muy obesas pueden no tolerar períodos de duración de 30 minutos de actividad aeróbica, por lo que puede dividirse en 2 a 3 partes dentro de la misma sesión intercalando otros ejercicios.

Recomendaciones:

- Ejercicio aeróbico continuo: 20 a 60 minutos.
- Ejercicio aeróbico intermitente: 20 a 60 minutos divididos en partes.

La mayor duración de la actividad aeróbica permitirá aumentar el gasto calórico (1000 a 2000 kcal/semana), logrando así el objetivo de mejorar la capacidad funcional y mejorar el perfil lipídico.

IV. Tipos de ejercicio

Ejercicios aeróbicos: aquellos que utilizan oxígeno para proporcionar energía. Se realizarán ejercicios aeróbicos, dinámicos, globales e isotónicos que involucren grandes grupos musculares, tanto de extremidades inferiores como superiores. Como ejemplo: marcha, trote, escala, elíptico, remo, natación, etc. Éstos podrán realizarse en la modalidad continua o intermitente.

Ejercicios estático-dinámicos: contra resistencia moderada para fortalecer la musculatura, como: mancuernas, bandas elásticas o elásticos, saquitos de arena, pesas de tobillo, sistema de poleas o estaciones de ejercicio. Para determinar la carga de trabajo puede utilizarse la medición de 10 repeticiones por grupo muscular y de acuerdo a esto, determinar entre un 30 y 60% de peso inicial de trabajo. Debe trabajarse en 1 a 3 series

de 8 a 15 repeticiones por grupo muscular incluyendo: flexión y extensión de cadera, rodilla, hombro, codo y dorsi-flexión y flexión plantar de tobillo. Este tipo de ejercicio debiera realizarse al menos 2 veces a la semana.

Tipos de ejercicio de acuerdo a la intensidad

Actividad física leve a moderada: cualquier actividad que exija movimientos musculares rítmicos sostenidos, sea equivalente por lo menos a una caminata continua y se realice a <70% de la FC máxima para la edad (por ejemplo, caminar, nadar, montar en bicicleta, bailar, trabajar en el jardín y cortar el césped, ver Tabla 4).

Actividad física vigorosa: actividad física rítmica repetitiva en la que se emplean grandes grupos de músculos a $\geq 70\%$ de la FC máxima para la edad (por ejemplo, caminar rápido, trotar y correr, nadar, montar en bicicleta, bailar, patinar, remar, saltar lazo, esquiar a campo traviesa, jugar tenis y participar en competencias deportivas).

Consideraciones especiales para la prescripción de actividad física en pacientes con dislipidemia

La prescripción de ejercicio en una persona con dislipidemia debe ser un tratamiento coadyudante que contribuya a reducir el consumo de energía, de grasa dietética y el uso de medicamentos hipolipemiantes, cuando éstos están indicados. La información disponible sugiere que existen diferentes umbrales de gasto energético para los distintos tipos de lípidos o lipopro-

Tabla 4

Ejemplos de actividad física leve, moderada y vigorosa

Leve (menor a 3.0 MET o menor a 4 kcal min ⁻¹)	Moderada (3.0-6.0 MET o 4-7 kcal min ⁻¹)	Ardua/Vigorosa (mayor a 6.0 MET o mayor a 7 kcal min ⁻¹)
• Caminar despacio o pasear	• Caminar a paso rápido	• Caminar a paso rápido cuesta arriba y/o con peso, o trotar
• Bicicleta estacionaria	• Andar en bicicleta por placer o como medio de transporte	• Andar en bicicleta a altas velocidades o cuesta arriba
• Nadar despacio	• Nadar con un esfuerzo moderado	• Nadar rápidamente
• Estiramiento y ejercicios de acondicionamiento	• Ejercicios específicos de acondicionamiento como sentadillas	• Ejercicio de acondicionamiento con escaladora mecánica
• Trabajos domésticos como sacudir	• Trabajos domésticos como limpieza exhaustiva	• Realizar trabajo de mudanza
• Tareas de jardinería como desyerbar	• Cortar el pasto con podadora, barrer hojas	• Podar el pasto con tijeras podadoras o excavar

MET: equivalente metabólico. Véase la definición correspondiente en el capítulo 4 de este volumen

Fuente: adaptado de Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C et al. Physical activity and public health: A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA 1995; 273:402-408

teínas. Por ejemplo, la concentración de triglicéridos es menor en hombres con hipertrigliceridemia después de 2 semanas de ejercicio aeróbico (45 minutos diarios) en días consecutivos, mientras que la concentración total de colesterol se mantiene sin variación incluso después de 1 año de entrenamiento. Por otra parte, el colesterol HDL aumenta frecuentemente con un programa de ejercicio que involucra un gasto energético de 1000 a 1200 kcal/semana. Las personas sedentarias pueden

tener un umbral más bajo para cambiar la concentración del c-HDL que las personas físicamente activas. En cualquier caso, las personas inactivas pueden esperar un cambio favorable en los niveles sanguíneos de lípidos dentro de varios meses.

¿Cómo se prescribe la actividad física para pacientes con dislipidemias?

La recomendación debe incluir el tipo específico de ejercicio. Los ideales son caminar, trotar, montar en bicicleta móvil o estática, los aeróbicos, nadar y practicar deportes. Solamente el ejercicio aeróbico tiene beneficios en la prevención de riesgo cardiovascular, debido a los efectos metabólicos posibles, así como a la mejoría de la reserva funcional cardiaca. El ejercicio anaeróbico, por el contrario, tiene algunas contraindicaciones en personas con riesgo coronario, por el súbito aumento en los requerimientos hemodinámicas.

En personas de edad avanzada y con dislipidemias se recomienda contar con un cuidado especial en pies, debido a la falta de sensibilidad por la neuropatía que además se puede asociar a una macroangiopatía, por lo tanto, es fundamental que los pies se mantengan secos y sin sufrir el menor trauma, para lograrlo es necesario:

- El uso adecuado de calzado y buena higiene.
- Uso de gel silica o plantillas de aire y calcetines de algodón-polyester para prevenir ampollas y mantener los pies secos.
- Monitoreo de ampollas y otros daños potenciales antes y después de la actividad física.

Otra de las recomendaciones es contar con una hidratación cuidadosa, especialmente en climas cálidos. Se recomienda

hidratación apropiada previa al ejercicio, durante el ejercicio se debe reponer las pérdidas en sudor reflejadas por variaciones en el peso.

¿Cómo controlar la intensidad del ejercicio?

Un aspecto fundamental es que el ejercicio no debe ser incómodo, ni producir dolor ni dificultad respiratoria. Se ha recomendado que se evalúe la capacidad para hablar al final del ejercicio: lo correcto es que la persona esté ligeramente agitada y pueda hablar frases cortas. Si esto no es posible, se ha excedido la intensidad útil del ejercicio y esto puede tener riesgo en algunas personas. Si se puede hablar de corrido sin ninguna dificultad posiblemente pueda intensificarse aún más el ejercicio.

¿Cómo se recomienda llevar a cabo una sesión de ejercicios para pacientes con dislipidemias?

Control y registro de parámetros basales: tensión arterial, FC, sintomatología

Etapa de calentamiento previo: (10 minutos)

El objetivo de esta etapa es preparar el sistema músculo-esquelético, respiratorio y cardiovascular para las etapas posteriores más intensas previniendo, de esta forma, generar lesiones. Incluirá ejercicios de marcha lenta y progresiva, elongaciones y movimientos de rango articular, además de ejercicios tendientes a desarrollar la coordinación y el equilibrio.

16

Etapa de resistencia aeróbica: (20–60 minutos)

Es la etapa más importante de la sesión tendiente a incrementar la capacidad cardiorrespiratoria del paciente. En esta, se efectuarán ejercicios aeróbicos progresivos en intensidad y duración tanto de marcha y trote como en bicicleta ergométrica. La intensidad debe ir en rangos entre 40 y 75% de la “reserva de frecuencia cardíaca”.

La duración iniciará con 10 a 15 minutos de marcha y 10 a 15 minutos de cicloergómetro. Si el paciente no es capaz de realizar al menos 10 minutos continuados de ejercicios aeróbicos, se fraccionarán en 2 a 3 etapas intercalando ejercicios de fortalecimiento o elongación.

La progresión dependerá de la tolerancia al esfuerzo. Se aumentará el tiempo de ejercicio progresivamente hasta alcanzar 40 a 60 minutos totales de ejercicio aeróbico. Se sugiere fraccionar el tiempo en partes iguales entre cicloergómetro y marcha según la disponibilidad de equipos y la tolerancia del paciente.

Durante la etapa aeróbica se controlará la FC, tensión arterial y la percepción del esfuerzo o sensación de fatiga, (Escala de Borg modificada), aproximadamente a partir de los 5 minutos, lo cual es especialmente importante en los pacientes que también padecen hipertensión arterial.

Etapa de vuelta a la calma: (10 a 15 minutos)

Es un descenso progresivo y paulatino de la intensidad de trabajo para que los parámetros vuelvan a niveles semejantes a los basales, puede incluir marcha lenta, ejercicio respiratorio de inspiración, espiración profunda y diafragmática, elongaciones, actividad de relajación o recreación.

En esta etapa pueden producirse alteraciones como arritmias, mareos, hipotensiones, hipoglicemias y lipotimias, por lo cual es importante mantener bajo control al paciente por un período de 10 a 15 minutos post esfuerzo midiendo su FC, tensión arterial y sintomatología (todo esto debe ser registrado en una hoja de control individual).

¿Qué se requiere para lograr la adherencia del paciente sobre actividad física?

Una estrategia para lograr lo anterior es la relajación o flexibilidad de las directrices en la prescripción de ejercicios. Mientras que los límites superiores del desempeño del ejercicio necesitan mantenerse, especialmente en los pacientes de alto riesgo, parece no haber razón válida, utilizando el enfoque de proceso, para alcanzar solamente el límite inferior de desempeño del ejercicio.

Es mejor prescribir actividades que a los pacientes les guste realizar para que sea más probable que pueda mantenerlo a largo plazo. Cualquier actividad física que mantenga activo al paciente es un gran apoyo para mejorar el perfil lipídico del paciente. Con solo reducir el tiempo en que el paciente este sedentario (como viendo la televisión) puede ser otra buena estrategia eficaz para incrementar el tiempo dedicado a realizar más actividad física.

Otra estrategia recomendable es el control de la actividad física por medio de un diario o la comparación del desempeño actual con las metas estimadas a ciertos intervalos de la rutina. Uno de los métodos de control que ha cobrado popularidad es el uso de podómetros (o cuentapasos) de cintura. Estos aparatos son de bajo costo, no requieren de mantenimiento y, por medio de un sencillo mecanismo, pueden cuantificar de manera aproximada el número de pasos que se dan al caminar,

trotar o correr diariamente. Existen modelos más avanzados que pueden cuantificar incluso la distancia recorrida y las calorías gastadas, sin embargo, representan un gasto económico mayor. Este sistema representa una útil herramienta motivacional y es fácil de obtener en tiendas de deportes.

La adherencia al programa de ejercicio mejora significativamente si el médico hace el monitoreo correspondiente a la vez que retroalimenta al paciente. El autocontrol no es suficiente. El objetivo es fomentar en el paciente un estilo de vida activo. Vale la pena subrayar que el uso del podómetro es sólo para obtener una cuantificación gruesa de la actividad. De ninguna manera puede atribuírsele una sensibilidad y una especificidad adecuadas para la investigación, ya que no puede medir ni intensidad ni distancia.

Actividad física en pacientes con otras co-morbilidades asociadas

Los programas de actividad para personas con co-morbilidades asociadas como obesidad, hipertensión, antecedentes de infarto agudo al miocardio, enfermedad cardiovascular, edad avanzada o diabetes, deben diseñarse cuidadosamente, con estricto control y en el contexto de un tratamiento integral. Debe animarse a que los pacientes construyan actividades físicas de acuerdo a su estilo de vida. Las decisiones sobre el mejor tipo de actividad física deben basarse en la edad del paciente, los síntomas, y los factores de riesgo concomitantes. Para pacientes sin complicaciones severas, existe una serie de recomendaciones generales que pueden tomarse como punto de referencia:

Actividad física en pacientes con hipertensión

El American College of Sports Medicine (ACSM) recomienda el mismo tipo, frecuencia, duración e intensidad de ejercicios que para pacientes de bajo riesgo. Las intensidades en rangos entre 40% a 70% aparecen suficientes para producir efectos positivos sobre la tensión arterial, lo que resulta particularmente interesante para pacientes añosos y con una baja tolerancia al esfuerzo y que no son capaces de iniciar un programa de actividad física a intensidades muy altas.

Actividad física en pacientes con diabetes

La prescripción de ejercicio en las personas con diabetes debe hacerse considerando el horario tomas de medicamentos, la presencia y la severidad de las complicaciones diabéticas. La actividad física para aquellos pacientes sin complicaciones significativas o limitaciones debe incluir ejercicios apropiados para el desarrollo y manutención de un acondicionamiento físico, composición corporal y resistencia. Para ello, es importante mantener un control glucémico adecuado pre y post-ejercicio.

La prescripción de ejercicio debe realizarse basándose en los principios generales, pero a intensidades iniciales no superiores al 40% de la FCT. Idealmente debe programarse el ejercicio 1-2 horas después de las comidas y no en el pico de la actividad insulínica.

Se debe recomendar el uso de un zapato apropiado (idealmente con interior y suela acolchados) y el uso de calcetines de algodón. Por el mismo motivo, los ejercicios más recomendados en ellos son la natación, bicicleta, remo, ejercicios de brazos u otros donde no se tenga que acarrear el peso

corporal. El ejercicio está contraindicado en una hemorragia retinal activa o luego de terapia láser para su retinopatía.

Actividad física en pacientes con obesidad

El paciente con obesidad es generalmente sedentario y la mayoría ha tenido mala experiencia con la actividad física. Resulta fundamental realizar una adecuada orientación y educación en este tipo de pacientes para lograr motivación y adherencia al tratamiento. La evaluación previa debe ser realizada cuidadosamente, especialmente en lo que respecta a las articulaciones y la columna vertebral en un examen kinésico funcional. Esto tendrá importancia relevante para programar la rutina de ejercicios, evitando aquellas actividades que pudieran incrementar los daños articulares existentes

La prescripción de ejercicios iniciales se basará en los principios básicos y deberá ser de baja intensidad (30% - 40% de la FCT) y de duración progresivamente mayor (meta: 30 minutos de actividad aeróbica al día). Fundamental resulta privilegiar una mayor duración frente a una mayor intensidad, ya que de esta manera se fomentará un gasto calórico más elevado, que propiciará la reducción de peso deseada. Idealmente, el gasto calórico diario debiera alcanzar 300 a 500 calorías.

Es importante promover en el paciente un mayor gasto calórico en sus actividades diarias con consejos prácticos como: utilizar las escaleras, caminar más dejando el auto estacionado más lejos, etc. La frecuencia para realizar ejercicio debe ser al menos 3 a 5 días a la semana, con una duración cada una de 30 minutos. Dos sesiones de 15 minutos al día serían un buen comienzo.

En el caso de pacientes con obesidad severa, es importante comenzar con actividades de bajo impacto, evitar ejercicios con riesgo de accidentes o caídas, e iniciar el ejercicio

en forma paulatina e incrementarlo gradualmente a medida que se pierde peso.

Finalmente, es importante mencionar que el ejercicio no va a ser efectivo si la persona no está motivada o no está dispuesta a hacer los cambios que esta actividad implica. Esto requiere un esfuerzo importante por parte del equipo de salud en buscar estrategias para motivar a las personas.

Lecturas recomendadas

The Practical Guide Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. North American Association for the Study of Obesity. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. NHLBI Obesity Education Initiative. NIH Publication Number 00-4084. October 2000.

Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of overweight and obesity in adults. The Evidence Report. Obesity Education Initiative Expert Panel. NIH Publication no. 98-4083 September 1998. National Institutes Of Health: National Heart, Lung, and Blood Institute in cooperation with The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

Overweight And Obesity In Adults. A Guide for General Practitioners. National Health and Medical Research Council, 2003.

Adherencia al tratamiento a largo plazo

17

Barriguet Meléndez JA, Aguilar Salinas C, Barquera S, Pérez A, Lara A, Hernández Ávila M, Córdova Villalobos JA y Campos-Nonato I.

Se necesita diseñar la intervención a la medida de cada paciente. No existe un tratamiento modelo o paquete de estrategias que sirvan para el tratamiento, condiciones o encuadre de todo paciente, deben confeccionarse a la medida particular de las demandas, expectativas y capacidades de cada paciente.

En este capítulo se presenta el concepto de adherencia como un factor esencial en el tratamiento a largo plazo con el paciente con ECNT, así como estrategias que incluyen la importancia de la motivación en el desarrollo de la misma.

La importancia de la adherencia radica en la necesidad de crear una nueva relación de los profesionistas de la salud -paciente, con el fin de que ambos logren conocer mejor el padecimiento que presenta, tomando conciencia de sus riesgos,

así como fomentando su participación activa en el cambio de su estilo de vida a largo plazo.

La adherencia al tratamiento aumentará a medida que el equipo de salud conozca la importancia de la misma y utilice diferentes estrategias para fomentarla. El trabajo interdisciplinario permitirá apoyar al paciente en sus metas y logros en su tratamiento integral, lo que reforzará su motivación al cambio a largo plazo.

La presentación de un **Algoritmo** viene a reforzar esos aspectos y sobre todo representa una guía concreta explicando los **5 pasos** y estrategias generales a tomar en cuenta para favorecer la adherencia en el tratamiento de los pacientes.

I. ¿Por qué no funcionan los tratamientos para las Enfermedades Crónicas?

Existen diversos factores interrelacionados que no permiten que el tratamiento para las enfermedades crónicas presente mayor eficacia. Para su mejor entendimiento y aplicación estas se pueden agrupar de la siguiente manera:

1. el rol “aprendido” del paciente y del médico
2. la relación que existe entre ambos
3. el manejo de los sistemas de salud
4. el enfoque multidisciplinario e integral de un tratamiento

1. Rol del paciente

Se ha encontrado que el paciente no se compromete en su tratamiento debido a diversas razones entre las que se encuen-

tran que no están acostumbrados a hacer preguntas y por lo mismo no generan que el médico responda a sus dudas antes de iniciar cualquier acción.

Asimismo la visión individual de todo padecimiento limita la posibilidad de que dichos pacientes acudan al apoyo de las redes naturales como la pareja, familia y amigos.

Rol del médico

En la práctica diaria existe poca experiencia y trabajo de “cuidados a largo plazo”, ya que nos especializamos en las acciones inmediatas, agudas y solo desde esa perspectiva visualizamos lo urgente.

De igual manera se ha olvidado que nuestra imagen saludable como médicos influye en el paciente y en su demanda de salud; y que el cambio constante del tratante no aporta a la continuidad del tratamiento.

2. Relación médico - paciente

En la práctica diaria se resta importancia a la relación médico-paciente, ignorando el desarrollo de la adherencia al tratamiento y al conocimiento de la motivación del paciente a cambiar sus hábitos y buscar opciones que mejoren su calidad de vida.

Asimismo en lo que se refiere al enfoque clínico tradicional, el paciente y el médico no comparten interés en común y responsabilidad, actuando con fines y propósitos diferentes en el tratamiento.

3. Sistemas de salud

En México existe poco acceso a la atención médica y cuando esta se da el tiempo de consulta se ha reducido tanto que se es ineficiente.

Asimismo no se cuenta con un sistema de información, por lo que no existe evidencia de lo realizado, ni resultados cuantificables del tratamiento y estado del paciente.

Por lo general no existe una coordinación central, ni se desarrollan cuestionarios de atención y la información general no está al alcance del público.

4. Equipo multidisciplinario

Una de las grandes dificultades es que los modelos utilizados no son de carácter interdisciplinarios, ni integral (basados en un enfoque cuerpo-mente), ni completos.

Asimismo no se ha valorado la importancia de los conocimientos sobre la conducta alimentaria; alimentación saludable; y actividad física, como medios indispensables de “cuidados” a largo plazo.

De acuerdo esto es importante entender que el tratamiento a largo plazo debe de tener su base en la educación que incluye tanto la información, como la participación activa; y que esta no depende de la importación de tecnología con alto costo.

La prescripción del medicamento es solo una pequeña parte de la terapéutica médica, y su toma misma dependerá del entendimiento que tenga el paciente de su condición, del costo/beneficio de su acción y de la confianza con su médico.

II. Adherencia al tratamiento

¿Qué es la adherencia al tratamiento?

“El alcance con el cual la conducta de una persona –toma de medicamentos, seguir una dieta, y/o ejecutar cambios de estilo de vida, corresponde con el acuerdo de las recomendaciones de un médico o equipo clínico”.

Es importante diferenciar entre el simple cumplimiento y la adherencia como tal, ya que la segunda requiere más que del solo consentimiento del paciente para recibir las recomendaciones del médico, de lo contrario nunca podremos generar el ser “socios activos a largo plazo”.

II.1 La Adherencia la gran ausente en la terapia a largo plazo

Es muy amplia la evidencia que la problemática de la **adherencia al tratamiento a largo plazo** está al origen de la enfermedad crónica y no solo es uno de sus efectos o secuelas.

- *La pobre adherencia al tratamiento en las “enfermedades crónicas” es un problema mundial de sorprendente magnitud.* La adherencia al tratamiento en enfermedades crónicas en países desarrollados es de un 50% y llega a ser de tan solo un 25% en países con menor desarrollo.
- *El impacto de la pobre adherencia crece semejante a la carga de las enfermedades crónicas en todo el mundo.* Las enfermedades crónicas no transmisibles, las enfermedades mentales, el SIDA y la Tb, representan el 54% del peso de todas las enfermedades, y superan el 65% en el 2020. La población con escasos recursos son mayormente afectadas.

- *No hay “estándar de oro” en el arte de medir la adherencia al tratamiento.* Hay tendencias a evaluar al médico y su noción de adherencia, quien la tiende a sobre valorar, o por el otro lado a evaluar a los pacientes y su forma de adherirse, cuando niegan su responsabilidad y reportan vagamente sus conductas. Siendo ambos parciales y mas orientados a la noción de medir cuestionarios estandarizados, que la de facilitar y motivar la relación y la corresponsabilidad, que sería el objetivo clínico. Sin embargo hay tendencias interesantes a evaluar la relación médico-paciente, o por el otro lado a evaluar a los pacientes y su forma de adherirse, o reportar conductas: alimentación, ejercicio, conducta alimentaria, motivación, relación médico paciente.

II.2 Naturaleza de la adherencia y “conducta adherente”.

La habilidad del(a) paciente para seguir las indicaciones médicas, se enfrenta a varias barreras. Factores: sociales y económicos; sistema de salud; características de la enfermedad; terapias de la enfermedad; características personales. Identificando y resolviéndolos, no solo se mejora la adherencia, sino que se facilitan factores que tienen influencia en ella.

De acuerdo a esto se considera que la adherencia está determinada por cinco factores interactivos que tienen que considerarse en la práctica clínica para lo cuidados a largo plazo: 1. *Paciente*; 2. *Médico*; 3. *Enfermedad*; 4. *Tratamiento* y 5. *Entorno (Socio-Económico y Cultural)*.

Asimismo la adherencia requiere de un modelo en donde se pueda manejar la conducta y conocer el entorno, desarrollando capacidades especiales, y descubriendo que la enfermedad requiere de atención y de cambios.

Existen 4 factores interdependientes en la “conducta adherente”:

1. **Conocer sus capacidades:** Sobre la enfermedad y sus conductas autorregulatorias, sus mecanismos de acción y la importancia de la adherencia.
2. **Crear:** En la severidad de la enfermedad, susceptibilidad, autoeficacia , así como en expectativas de resultados y respuestas.
3. **Motivación:** Al valorar y reforzar el esfuerzo y el éxito, tomando en cuenta los estados de cambio (que se mencionaran más adelante).
4. **Acción.** Estimular y reforzar. Su atención es la forma en que el paciente conceptualiza los rasgos de salud y evalúa los factores de riesgo, así como los procesos de cambio.

II.3 Importancia de lo Interdisciplinario e Integral en la Adherencia Terapéutica

El canal de lo interdisciplinario e integral es el óptimo para entender el complejo problema de las enfermedades crónicas, ya que implican la relación consigo mismo y con los otros, y no solo un estado aislado de salud. Asimismo dado que es una importante secuencia que podemos explorar, esta tiene ingerencia desde la plataforma clínica y no implica la utilización de costosas tecnologías.

En el **Manejo Integral** se busca el estado saludable del(a) paciente, que solo sucede al incluir su estado físico y emocional, de bienestar. Esto se realiza a través de:

1. Realzar el o los impactos de un modelo terapéutico personalizado.

2. Adecuar el tratamiento al paciente o a la paciente, según sea el caso.
3. Tomar en cuenta: género, edad, familia, nivel de estudios.
4. Integrar el programa de tratamiento, facilitando aspectos de auto-cuidado y de salud del paciente.
5. Conocer y evaluar las expectativas.
6. Permitir modificaciones al programa en base a la respuesta del(a) paciente.

Dicho manejo tiene que estar basado en lo ***Interdisciplinario***, por lo que es importante:

1. Constituir y ser parte de un grupo profesional que trabaje en Red: 1.1. *En equipo* y con; 1.2. *Buena comunicación* permitiéndole discutir los casos clínicos; 1.3. *Reforzando* el enfoque integral, en beneficio del(a) paciente; 1.4. Manejando un mismo de encuadre clínico; 1.5. Adaptándolo a cada paciente.
2. Manejarse en Red con Familia, y entorno.
3. Trabajar para los “cuidados a largo plazo”.

Sin dichos aspectos es muy difícil entender la adherencia, pues es un modelo incluyente, que se nutre de otros. Se caracteriza por ser actual y clínico, utilizando la secuencia natural y sus interacciones, que se reflejan y resultan en cambios de conductas clave: la “***alimentaria***” y “***física***”, con resultados interesantes asociados a la salud y el desarrollo.

III. Motivación al cambio

¿Qué es la motivación al cambio en el tratamiento?

Una de las mayores dificultades para el tratamiento, no es sólo su baja conciencia de enfermedad, sino que, aún cuando la reconozcan, existe una falta de implicación proporcional a la gravedad de su situación, por lo que es muy frecuente que los pacientes *nieguen su enfermedad*.

La *resistencia* al tratamiento y los *abandonos*, son frecuentes y expresan, directamente o indirectamente, la intensa ambivalencia para el cambio de hábitos y conductas que explican la resistencia a las indicaciones terapéuticas, abandonos prematuros, la actitud desafiante o el auto-boicot. Por lo tanto, uno de los retos mayores en el manejo de los pacientes es ***“implicarlos en el proceso de cambio”***.

Conocer este proceso y establecer un encuadre terapéutico, estimulando al paciente a que adopte una actitud de *“participación activa”* puede ser de gran relevancia en el tratamiento, así como de respeto de su decisión de cambio de parte del médico.

La actitud de resistencia, de ambivalencia ante el tratamiento en pacientes con ECNT, sugiere similitudes con los pacientes que presentan gran dependencia a sus conductas. Prochaska lo desarrolló para pacientes alcohólicos, y fue replanteado incluyendo la conducta alimentaria por el equipo de Beato.

III.1 Motivación y Autoestima

Cuando escuchamos el tema de motivación, con frecuencia se piensa en plantearle a paciente que le “eche ganas”, sin

17 embargo el concepto es mucho más extenso que dicha recomendación. La motivación al cambio se refiere a que el paciente, junto con el médico, identifique que tan dispuesto está a cambiar sus conductas y/o hábitos que lo lleven a un mejor estado de salud (nivel en el que se encuentra), así como que tanta dificultad tiene esto para él.

Para esto es importante saber como tiene planteado en su mente la noción de autoestima, auto-efectividad y auto-cuidado ¿que tan dispuesto se está para cambiar?

Es importante tomar en cuenta el tema de la “auto-estima” cuando trabajamos con pacientes crónicos, los que forman parte de las ECNT, ya que nos enfrentamos a pacientes que llevan tiempo con su padecimiento y han enfrentado una seria dificultad para controlarlo, pero incluso para conocerlo y hacerse responsables de su salud.

La “auto-estima”, en general está conformada por el “auto-cuidado”, que se refiere a conocer y cuidar su estado de salud, y la “auto-efectividad” que es estar conforme y satisfecho con el efecto de sus acciones.

Las ECNT pueden ser generadoras de baja “auto-estima”, ya que las características de estos pacientes están lejos del “auto-cuidado” y la “auto-efectividad”, pues tienden a presentar problemas de salud creados por hábitos poco efectivos. Es debido a esto que tenemos que contemplar e implementar una estrategia a través de la motivación y la adherencia al tratamiento, de lo contrario nuestras acciones tendrán un alto riesgo de fracaso, como ha sido desgraciadamente su historia natural hasta hoy.

IV. Modelo estratégico de adherencia al tratamiento para las ECNT

De acuerdo a lo mencionado anteriormente queda claro que uno de los principales factores en el Tratamiento a largo Plazo es el de la **Adherencia**, la cual tiene que entenderse desde lo **interdisciplinario e integral** con el fin de conocer las características y **motivación al cambio** del paciente adaptando su manejo de acuerdo a las necesidades del mismo a largo plazo.

IV.1.¿Cómo generar adherencia en pacientes con ECNT?

Para generar adherencia es importante tener en cuenta ciertos aspectos generales:

- a. **Equipo clínico capacitado en adherencia.** Los equipos pueden tener mayor impacto con un entrenamiento específico en el manejo de la motivación y la adherencia.

En este capítulo se desarrollaron herramientas que orienta a la adherencia, que se pueda adaptar a todo paciente con ECNT, interesado en un programa a largo plazo que incluyen tres procesos: Conocer (información sobre adherencia); hacer (proceso de decisión clínica); y evaluar (instrumentos conductuales para los profesionales de la salud)

- b. **Comunicación en el Equipo Multidisciplinario:** La comunicación en el equipo es uno de los factores esenciales para generar adherencia del paciente debido a que:

Crea mayor confianza en el paciente cuando todo el equipo tiene conocimiento del estado de salud y fase del tratamiento en el que se encuentra.

Las intervenciones son homogéneas para el paciente, ya que se trabaja bajo las mismas metas teniendo conocimiento de las estrategias que se establecen junto con el paciente con los diferentes profesionistas de la salud.

Aumenta el impacto de las acciones y menos los errores.

- c. **Diseñar la intervención a la medida de cada paciente.** No existe un tratamiento modelo o paquete de estrategias que sirvan para el tratamiento, condiciones o encuadre de todo(a) paciente, deben confeccionarse a la medida particular de las demandas, expectativas y capacidades de cada paciente.
- d. **Al iniciar el proceso de la adherencia es importante que el o la paciente esté informado que se trata de un tratamiento a largo plazo,** que implica cambio de estilo de vida. Esto es importante que sea transmitido por todos los profesionistas del equipo desde que inicia su proceso, ya que se crea conciencia a través de explicar como se da el seguimiento en cada área de su tratamiento.

Específicamente en las ECNT, el paciente tiene que saber que son: “enfermedades que tienen una o varias de las siguientes características: son permanentes, dejan discapacidades residuales, son causa de alteraciones patológicas no reversibles, requieren entrenamiento especial del paciente para su rehabilitación, o de un largo periodo de supervisión, observación y cuidado”.

- e. **Los pacientes necesitan ser apoyados, no regañados o burlarse de ellos.** Pese a la evidencia de lo contrario, continua la tendencia a focalizar los factores relacionados con el paciente como la causa del problema de la adherencia ante el relativo descuido de los determinantes asociados al médico o equipo clínico. Tendiéndose a

desarrollar la vigilancia y no la observación de las conductas, imposibilitando el que el paciente pregunte sus dudas o comparta sus obstáculos en el tratamiento.

- f. *Familia, amigos, y las organizaciones de pacientes: factor clave para el éxito en el aumento de la adherencia.*** Para el manejo de las condiciones crónicas es necesaria la participación de la familia, grupo de pares y de la comunidad, como apoyo.

Conociendo emocionalmente al(a) paciente, sus conductas, y de su familia, se facilitará nuestra tarea conjunta, como lo señala la experiencia de trabajar con las conductas de Bruch, Wilson & Brownell, Perri, Fairburn, Epstein, Stunkard.

- g. *Es importante mencionar que la adherencia es un proceso dinámico que se construye y cuida y que necesita tener un seguimiento.*** El incremento y mejoría de la adherencia, requiere un proceso continuo y dinámico. La falta de coincidencia entre el estar listo del paciente con y los intentos del médico, es frecuente. Debe respetar la decisión del(a) paciente. Asimismo, son interesantes las sugerencias de Sánchez y Miller que sugieren varios puntos para facilitar la adherencia, con el acrónimo en inglés de **"FRAMES"** (marcos):

"Feed-back": Retroalimentación personal al paciente sobre su situación actual. Conociendo y comunicando cuáles son sus indicadores que nos sugieren la presencia de un ECNT, así como el tratamiento a seguir.

"Responsability": Enfatizar la libertad de la elección individual, "a ti te toca decidir cambiar o no, con el apoyo respetuoso de nuestro equipo".

17 En este caso puede ser útil el recurrir a las etapas de motivación que se explican posteriormente, ya que ayuda tanto al paciente como al médico a reconocer si está listo para el tratamiento, y para el cambio de hábitos.

“Advice”: Recomendación clara o sugerencia sobre la necesidad de cambio de manera que cuente con el apoyo y concertado, no de manera autoritaria o sumisa.

“Menu”. Variedad de opciones y soluciones adecuadas a la paciente y su familia, el cual se puede realizar como estrategias de acuerdo a los hábitos que hay que modificar. Esto se señala en uno de los pasos del Algoritmo que serán explicados en el siguiente apartado.

“Empathy”. Estilo de consulta que sea empático, reflexivo, afectivo y de soporte para la conciencia y el cambio. Dicho estilo tiene que ser mantenido por todo el equipo clínico, tanto la enfermera, como el médico, nutriólogo, etc.

“Self-efficacy”: Estilo que refuerza la expectación al cambio. Cuando una persona comienza a realizar cambios y logra observar los beneficios que esto trae consigo, va experimentando mayor eficacia, impulsando a que continúe en dicho proceso.

La Tabla 1 ayuda a evaluar que tanto el equipo clínico está apoyando al paciente a generar mayor adherencia al tratamiento. A medida que se tienda a estar en la respuesta de “mucho” esto quiere decir que se está apoyando lo suficiente. Asimismo esto sirve como los factores esenciales que se deben de considerar al tratar una dislipidemia, con pacientes que tengan un tratamiento a largo plazo.

Tabla 1
Evaluación de la adherencia

Preguntas	Nada	Algo	Mucho
Médico			
¿Qué tanta información impresa tiene el Médico?			
¿Guías clínicas, y algoritmos para el diagnóstico y tratamiento?			
¿Qué tanta motivación tiene el Médico, para ofrecer buenos cuidados de salud, para condiciones crónicas?			
¿Manejo Integral?			
¿Qué tanto el Médico, tiene habilidades para el trabajo en equipo, que les permite trabajar con otros profesionales?			
¿Equipo Interdisciplinario?			
¿Qué tantas habilidades de comunicación tiene el equipo clínico, para promover el intercambio de información, el cuestionamiento, y compartir las decisiones con el o la paciente?			
¿Qué tannto el equipo clínico, tiene conocimientos y habilidades, a cerca de la mejoría cualitativa?			
¿Qué tanto el equipo clínico, tiene suficientes provisiones?			
¿El equipo clínico, tiene suficiente equipamiento médico?			
¿El equipo clínico, tiene suficiente acceso a exámenes de laboratorio?			
¿El equipo clínico, tiene suficiente acceso a medicamentos?			

Fuente: Modificado de WHO. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. WHO. 2003

IV.2 Manejo de las Etapas de Motivación al Cambio

Recordemos que la mayoría de nuestros pacientes asisten a consulta para que se les resuelva un problema, pero no para cambiar. Por lo que su estado mental de cambio es muy bajo ya que no lo considera como una acción propia, sino que le corresponde a los profesionistas de la salud, de ahí que la

motivación debe de apoyarse en la forma que visualiza el o la paciente su “estado de salud”, y no basándonos solamente en el nuestro.

Es importante conocer desde donde piensan dicho “estado de salud”, ya que si somos nosotros el médico, o la familia los más interesados en su salud, difícilmente nuestro paciente podrá tener un interés a largo plazo, ya que no presentará la motivación para eso.

Debemos dejar que el o la paciente sea el más interesado y que marque los tiempos, el grado de intención y que tan involucrado está.

La motivación no se reduce a apoyar al paciente para que cambie, sino que se inicia con el “conocer” sus posibilidades de cambio, que tanto puede cambiar, a través de “conocer” su padecimiento, sus manifestaciones y las conductas que favorecieron dicho estado. (Por ejemplo: Vida sedentaria)

Para lograr la participación activa del paciente en su tratamiento, que implica tanto el conocimiento de su padecimiento así como el cambio de hábitos (alimentación, actividad física y uso de medicamentos), es importante conocer cómo podemos motivarlo para el cambio:

- a) Lo primero es **entender** que los pacientes que inician el tratamiento a largo plazo, por un tratamiento crónico **les toma tiempo implementar acciones y posteriormente cambio de conductas**, ya que implica modificar hábitos que probablemente tienen desde hace varios años y que contribuyeron a su padecimiento.
- b) **Conocer en que estado “de cambio” frente a su “enfermedad crónica”** se encuentra nuestro(a) paciente, y que él o ella esté conciente. Esto se refiere a que identifique si no quiere o siente que no puede hacer cambio alguno en sus hábitos, hasta cómo puede

lograrlo o si alguna vez ya lo ha intentando. Todo esto es información útil, y es parte de la consulta médica.

Es decir que no se da de baja a quien no quiere cambiar hábitos, ya que si lo pudiese hacer solo, no acudiría a consulta, y mucho menos se le puede llamar la atención o amonestarlo por lo mismo, se tiene que explicar y alertarlo en que no está dispuesto a cambiar, por ejemplo: “Señor, al día de hoy, Usted no quiere cambiar y todo pretexto será bueno para abandonar el tratamiento, tenemos que estar alerta”, y habrá que señalarle con ejemplos lo que le ha pasado en otras ocasiones y por que hoy su enfermedad es “crónica”.

- c) Es importante **reconocer y que el paciente reconozca que tan dispuesto está a cambiar** aquellas conductas que a través de los años lo han llevado a dicho padecimiento.

Para esto se presentan las 6 etapas de cambio, propuestas originalmente por Prochaska y Diclemente que representan una secuencia necesaria para la modificación de conductas y que han sido adaptadas en un tratamiento médico a largo plazo, en donde la adherencia al tratamiento será en la medida que se sabe en donde anda el paciente y a donde queremos ir, paso a paso, dándose un manejo a largo plazo.

1. En un inicio se encuentran en estado de: **“Pre-Contemplación”**: “No acepta que tenga un problema o que tengan que cambiar su “conducta problema”; ya que no asocia sus síntomas de dislipidemia con su estilo de vida.
2. **“Contemplación”**: Sabe que tienen un problema pero aún no han decidido cambiarlo; siendo esto un estado de ambivalencia, en el que probablemente sí quieren

disminuir sus síntomas, pero con dificultad para modificar ciertas conductas porque tienen una función que consideran importante para ellos.

Por ejemplo: "Quiero que mi colesterol disminuya, pero no puedo cambiar mi alimentación porque dejaría de salir con mis compañeros de trabajo a comer"

3. **"Decisión"**: Tiene la decisión de cambiar en un futuro sus conductas, pero aún no han iniciado los cambios, lo cual es muy frecuente cuando se inicia el tratamiento. Por ejemplo, "he intentado disminuir mi peso, pero parece que los cambios que hago no funcionan":
4. **"Acción"**: Cuando una persona ya está decidida a cambiar y ha realizado estrategias para modificar sus hábitos es cuando sabemos que está en un estado de acción. Por ejemplo, "Dr. puse mi alarma en las mañanas para que no se me olvide tomar mi medicamento"
5. **"Mantenimiento"**: Es cuando se han realizado diversos cambios en la conducta que traen como consecuencia una mejoría en su estado de salud y lo ha mantenido alrededor de 3 meses. Por ejemplo: Cambios en su peso que han favorecido a que disminuya su presión arterial.
6. **"Recaída"**: En diversos casos se presentan recaídas que no implican un fracaso en el tratamiento del paciente, actualmente sabemos que son dichos obstáculos los que le funcionan para identificar que es lo que provoca que no pueda llevar a cabo sus hábitos de manera estructurada y que estrategia utilizar en esos momentos. Por ejemplo: Un paciente que ya había disminuido su circunferencia abdominal debido al cambio en sus hábitos pasa por un momento de mucho estrés en su vida familiar, lo que hace que sus necesidades no les de la importancia que tenían, perdiendo aquellos cambios que ya había realizado en su alimentación.

Es importante entender que aun cuando tengamos el conocimiento y las herramientas para motivar al paciente al cambio, dicho proceso varía de acuerdo a sus características individuales, por lo que es posible encontrarnos con pacientes que les sea muy difícil tener conciencia de su enfermedad y superar fase como la precontemplatoria. Asimismo que se trata de un proceso dinámico en el que pueden ya haber pasado por algún estado y ante un momento de estrés regresen a anteriores.

IV.3 Procesos y estrategias en los Estados de Cambio

El modelo transteórico, que se refiere a los estados de motivación, explica la ubicación del paciente en el proceso de mudar a otra conducta. Es un cambio voluntario y plantea asociarse a las estrategias explícitas o implícitas (procesos del cambio) para moverse en las diferentes fases del cambio.

Este modelo comprende tres dimensiones:

- I. Estados de cambio (¿cuándo?) En el que se identifican los cinco estados de cambio (al incluir la recaída serían seis): Precontemplación, contemplación, decisión, acción, mantenimiento y recaída. “La transición entre las fases es secuencial, pero no lineal y puede seguir un desarrollo en espiral”.
- II. Procesos del cambio (¿cómo?) Se refieren a cualquier actividad que inicia una persona para ayudar a modificar su pensamiento, sentimiento y/o conducta, Cada proceso incluye estrategias específicas que pueden emplear varias técnicas.

Son 10 procesos del cambio: 1. Autoconciencia
2. Contra-condicionamiento 3. Auto-reevaluación, 4.

Auto-liberación 5. Control de Estímulos 6. Manejo del Refuerzo 7. Relaciones de Ayuda 8. Alivio Dramático 9. Reevaluación Ambiental 10. Liberación Social.

- III.** Niveles del cambio. (¿qué?) .Se refieren a las diferentes áreas de conflicto que una persona puede tener, que están interrelacionadas entre sí y que se manejan durante el proceso de cambio.

Estos son 5 niveles:

1. *Síntomas/problemas situacionales; 2. Cogniciones mal adaptativas; 3. Conflictos interpersonales; 4. Conflictos del sistema familiar y 5. Conflictos internos.*

Es importante que los profesionistas responsables del manejo emocional del paciente tengan conocimiento de dichos niveles para trabajarlos durante el proceso del cambio del paciente.

En la Tabla 2 se muestra el estado de cambio en el que puede ubicarse un paciente, con los procesos probables que pueden aplicarse de acuerdo a dicho estado, así como las estrategias que lo ayuden a continuar en su motivación al cambio:

Asimismo la transición entre las diferentes fases es secuencial, pero no lineal y puede seguir un desarrollo en espiral. Los individuos con frecuencia pueden retroceder a etapas previas antes de que la conducta problema sea definitiva erradicada.

El cuadro anterior es utilizado como referencia, sin embargo hay que recordar que el tratamiento es personalizado y "a la medida" del paciente, lo que quiere decir que los diferentes procesos y estrategias pueden ser manejados en diferentes etapas, de acuerdo al ritmo y características de cada persona.

Tabla 2
Estado de cambio y estrategias de motivación

ESTADO	PROCESO	METAS	ESTRATEGIAS
Precontemplación	Autoconciencia	Esfuerzos para buscar nueva información y ganar comprensión y retroalimentación sobre sí mismo y su problemática.	A través de la observación se logra que uno se conozca más y reconozca la manera que tiene de enfrentar sus problemas. Ej, Negándolo cuando es algo difícil de aceptar Obtener información escrita del padecimiento que se tiene
	Relaciones de Ayuda	Crear, aceptar y utilizar el apoyo de otros que le cuidan durante los intentos de cambiar la conducta problema	Enlistar a las personas que uno reconoce que pueden apoyarlo a ayudarlo ante un problema
	Liberación Social	Conciencia, accesibilidad y aceptación de estilos de vida alternativos, libres del problema. Como respondan a la "liberación social" puede determinar su progreso a la etapa contemplatoria.	Buscar medios que hagan más sencillo el cambio: Ej. Salir a restaurantes donde haya variedad de alimentos balanceados para seguir el plan de alimentación si se tiene diabetes.
Contemplación	Alivio Dramático	Experimenta y expresa sentimientos acerca de la conducta problema	Estímulos que evoquen una emoción específica de la conducta en riesgo. Ir al cine y ver una película que toque el problema , por ejemplo de sobrepeso en una mujer y cómo lo vive ella.
	Regreso a la Autoconciencia	Esfuerzos para buscar nueva información y ganar comprensión y retroalimentación sobre su problema	Ya conociendo las defensas y obstáculos para el cambio, ahora se requiere de "preguntar" acerca de su propia problemática.
	Auto-reevaluación	Evaluación del propio sujeto desde el punto de vista emocional y cognitivo sobre valores relacionados con el problema	Apoyar a que el paciente se cuestione si se va a sentir bien si continúa con las mismas conductas. ¿Me sentiré con energía suficiente para subir las escaleras si continúo con mi sobrepeso?

continúa...

continuación...	PROCESO	METAS	ESTRATEGIAS
ESTADO	Relaciones de Ayuda	Se valora más la ayuda del entorno cuando se está en una etapa contemplativa o de decisión	Conocer la experiencia de otros con su misma problemática, que incluya la ambivalencia entre cambiar o no.
Decisión	Continúa Auto-reevaluación	La auto-reevaluación te ayuda a tomar una firme decisión para cambiar	Visualizar cómo sería el futuro sin la conducta problema.
	Auto-liberación	Elección y compromiso con el cambio de la conducta, problema, incluyendo la creencia en la capacidad de cambio	Da cambios pequeños que lleven a uno más grande Proponer fechas Crea un plan de acción con tu médico o profesionalista de salud
	Relaciones de Ayuda	Mencionar tus planes de cambio a personas cercanas ayuda.	Dar a conocer a otros que necesitan de apoyo para cambiar los orienta a ellos y da más herramientas de cambio
Acción	Contra-condicionamiento	Sustitución de la conducta problema por otras alternativas más adecuadas	Buscar actividades "entretenidas" para sustituir la conducta. Ej. Ir a caminar en momentos que es más común que se salgan de su plan de alimentación
	Control estímulo	Evadir estímulos que inciten a presentar la "conducta" problema	Evitar tener alimentos altos en azúcares en casa si se tiene una ECNT.
	Manejo del Refuerzo	Auto-recompensarse o recibir recompensas por hacer cambios	Repetirse frases como "buen trabajo" o "lo hiciste bien" ayudan a reforzar la conducta de cambio.
	Relaciones de Ayuda en Acción	Indispensable en esta etapa porque es en la que requiere bienes mucho más que hacer	Invitar a realizar cambios a familiares y amigos, Ej. Hacer ejercicio con un amigo.
Mantenimiento	Relaciones de Ayuda en Mantenimiento	Dar a conocer que se continúa requiriendo de apoyo aun cuando se haya manejado adecuadamente la conducta "problema";	Llamar a una persona en caso de "crisis", manteniendo una tarjeta con una lista de beneficios del cambio y que hacer en caso de "urgencias"
Recaida	Retomar los procesos antes utilizados con éxito	Renovar los procesos de contemplación, preparación y acción, sin quedarse "atorado" en el proceso y decepcionado por su recaída.	Recordar que: =Ningún proceso es sencillo ni lineal. =Que una caída, no es un fracaso en el tratamiento

Adaptado de Prochaska y Diclemente. Styger y Perez 2008

V. Algoritmo: guía para generar adherencia al tratamiento

Como **Algoritmo** (quizá del lat. tardío **algotarismus*), se entiende un conjunto ordenado y finito de operaciones que permite hallar la solución de un problema.

Siguiendo dicha premisa, el **Algoritmo**, busca la solución del problema de la adherencia a largo plazo, se le suma una “r” que enfatiza la necesidad de ritmo en la respuesta: la **sintonía**: médico – paciente. Dentro de nuestro algoritmo es la **motivación al cambio que**, deriva del verbo latino “moverse”, que es también lo que se busca a través de cambio en los hábitos de alimentación y actividad física, retos importantes de las ECNT.

V.I. Uso del Algoritmo para ECNT

El Algoritmo consta de 5 pasos, que incluyen estrategias al final de cada uno, con el fin de fomentar una mayor adherencia al tratamiento en donde se consideran las diferentes etapas de motivación que dirigen al paciente al cambio.

La secuencia consiste en un programa mínimo de 6 meses que facilita que los cambios de nuestro paciente se consoliden, en el día a día en su actividad física y alimentación.

Primera etapa en el tratamiento es la de **conocer** que lleva 2 pasos (toma alrededor de un mes); la ponemos en rojo por ser de **riesgo**.

La segunda etapa es la de **hacer** la cual consta de 2 pasos y nos lleva alrededor de dos meses. Esta en amarillo por ser etapa de **alerta**

Ultima etapa es **Evaluar**, esta en verde, el paciente esta en el **camino saludable** de una actividad física y alimentación correcta, nos toma alrededor de tres meses.

Es importante tomar siempre en cuenta el nivel de **motivación del paciente** en este proceso:

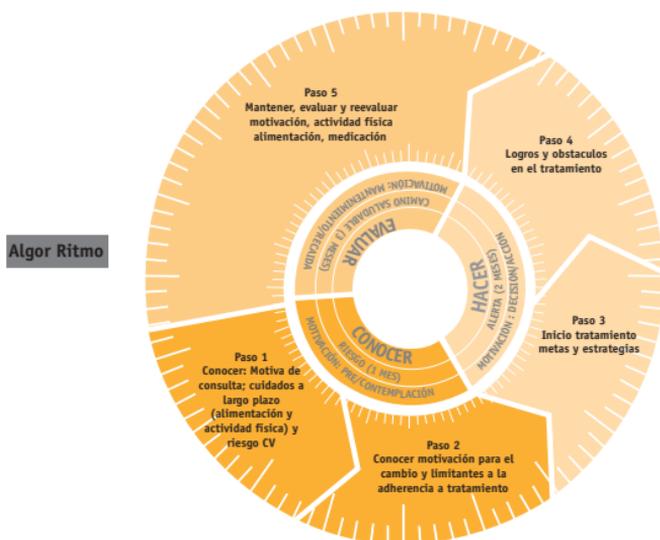
Es importante mencionar que aun cuando se trata de un algoritmo con pasos definidos y progresivos, una de sus características es que es **dinámico**, lo que quiere decir que en ocasiones tendremos que retomar ciertos puntos con nuestros pacientes que tal vez ya fueron mencionados, y/o si caen en una fase de recaída tendremos que tomar estrategias previamente utilizadas.

Si el tratamiento del paciente no corresponde a los tiempos mencionados, no se altera el funcionamiento del algoritmo mientras que el objetivo de cambio a largo plazo no se pierda y que el personal de salud tome en cuenta siempre esos 5 pasos.

Este modelo medico a largo plazo permitirá al paciente de llegar al auto cuidado y de mejorar su auto efectividad y por ende su auto estima.

Figura 1.

5 Pasos para la motivación y adherencia al tratamiento a largo plazo



1. Barriguete A, Aguilar C, Pérez A, García E, Lara A, Vázquez M, Beatol L, Rojo L, De la Sota E, Magar Y, Rivera T et *Algoritmo Médico. Enlaces Médicos*. FFMIAIP ISSN 1870-445X. 2007

Algor Ritmo A partir de Agoritmo, al cual se le suma una "r", por la mesocedad de **ritmo**, sintonía en la respuesta, y moverse: la actividad física (Barriguete, Aguilar, Pérez, García, Lara et als. 2007)

Los 5 Pasos del Algoritmo

PASO 1.

Motivo de Consulta , Cuidados a Largo Plazo y Dislipidemias

El motivo de consulta permite, desde la primera entrevista, de identificar la motivación del paciente y el riesgo a dejar el tratamiento. Existen varios ejemplos de esto como los siguientes:

1. ¿Por qué un familiar o amigo lo llevó con su médico o fue su propia iniciativa?
2. ¿Por qué quiere bajar de peso, para verse mejor?
3. ¿Por qué le preocupa su sobrepeso y lo que esto traiga como consecuencia para su salud?
4. ¿Por qué sufre de alguna complicación metabólica de la obesidad, como lo es hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o intolerancia a la glucosa?

Como personal de salud, debemos tener la capacidad de ayudar al paciente en el proceso de informarse, tomar conciencia, cambiar y adquirir un estilo de vida saludable de por vida. Acompañarlos a lo largo del proceso, que los lleva a desarrollar cuidados a largo plazo, eso esto es la “prevención clínica”, cambio de estilo de vida, que evitará las serias complicaciones que caracteriza a las “enfermedades crónicas”.

Hay que interactuar con los pacientes, respetando su personalidad y su interés o preocupación, esto es abrir la posibilidad a la **relación: Adherencia**. Es por eso que los comentarios que exploran su situación actual, nos permiten conocerlo y permiten conocerlo(a), descubriendo sus dificultades y facilidades para el cambio a largo plazo, preguntándole a cerca de sus hábitos en su alimentación y actividad física.

Estrategia: A partir de su motivo de consulta y conocimiento del padecimiento, proporcionar información escrita, con lenguaje sencillo acerca de la obesidad abdominal y riesgo cardiometabólico, con el objetivo de que el paciente reconozca los beneficios y costos del tratamiento.

PASO 2.

Limitantes para la adherencia al tratamiento y motivación al cambio

La “**adherencia al tratamiento**” se alimenta de varios canales provenientes de:

1. factores socio-económicos;
2. tratamiento (ubicación, motivación, fracasos previos...)
3. enfermedad (conocimientos factores de riesgos, resultados, comorbilidad psiquiátrica o médica...)
4. médico (capacitación, conocimientos...)
5. paciente (características personales, género, edad, nacionalidad...)

Por lo que es importante detectar las limitantes en cada una de estas áreas, así como detectar en qué nivel de motivación para el cambio está nuestro paciente, el cual ya fue explicado en un apartado anterior.

Determinar el nivel de motivación del paciente tiene dos finalidades: para informarle y para trabajar en lograr que aumente su disposición al cambio. Recordemos que los pacientes acuden con nosotros para que les digamos cómo resolver sus dificultades, pero no siempre para cambiar.

Ejemplo

¿Qué pasaría si tuvieras que cambiar tus hábitos y te llevara tiempo perder peso?

- Si está de acuerdo, está listo para iniciar su tratamiento.
- Si ni lo piensa está en **“Pre-Contemplación”**;
- Si lo piensa pero no se decide, está en **“Contemplación”**;
- Cando piensa cambiar pero no tiene fecha para hacerlo está en **“Decisión”**, que es la frontera para el cambio.
- Al comenzar a modificar hábitos: es el estado de **“Acción”**
- A mantener los cambios en **“Mantenimiento”** y al hacerlo estable y anticiparse a probables problemas en **“Recaída”**, ya que la evita.

PASO 3.

Determinar conjuntamente metas y estrategias

Se tiene que considerar que el cambiar es muy difícil e implica aceptar una realidad y estar dispuesto(a) a renunciar a algo. Renunciar a que es un proceso fácil, a que se puede sin ayuda, a que uno se siente sano y a querer hacerlo a su manera sin adecuarla a su situación actual.

Es importante en el momento de hablar de los cambios a los pacientes, que la información referida en las consultas pueda llevarse a la vida cotidiana de una manera sencilla. Una manera de realizarlo es a través de establecer **metas** con el paciente que lo lleven a hábitos adecuados y una vida saludable, así como **estrategias** para alcanzar dichas metas.

Metas

- Establecer conjuntamente, metas específicas, que no implique varios cambios a la vez
- Realizar la meta en común tomando en cuenta la capacidad del médico y información y la motivación al cambio del(a) paciente.
- Al salir de la consulta es importante que el paciente haya determinado su meta, así como el plan de acción a seguir para lograr dicha meta.
- Que cuente con formas de registro claras y concisas. Y en donde anotar sus preguntas o dudas.

Estrategias

Tenemos que ayudar a nuestros pacientes a organizar sus actividades:

- *“Programe sus horarios para realizar: comidas; actividad física; toma de medicamentos”*
- *“Anticípese al organizar sus comidas y colaciones teniendo preparada su comida”*
- *“Cumpla con sus registros de alimentación”*
- *“Programe sus horarios para realizar actividad física”*
- *“Cumpla con sus registros de alimentación”*
- *“Haga su entorno tan seguro y bajo en riesgos tanto como sea posible”, “no rompa su rutina por exigencias del entorno (amigos, familia)”*
- *“Prepare una lista de alimentos antes de ir al supermercado y acuda a él en un horario en que no tenga hambre”*
- *“Calcule las cantidades de alimentos con báscula para alimentos y tazas medidoras”. “¿Sabe cómo calcularlas?”. “¡Pregunte!”*

- “Cumpla con tus registros de alimentos y de hambre y saciedad”

Ejemplo. Es común no tener idea real del tamaño de las porciones y, por ello, se subestiman. Como médicos tenemos que ayudarles a cambiar esta conducta. Se sugiere utilizar platos pequeños.

Meta: Comer colaciones por las mañanas para evitar tener mucha hambre por las tardes, mantenerse hidratado con agua natural o bebidas con bajo contenido calórico.

Estrategia: Anticípese teniendo preparada una colación antes de salir de casa y contar con la disponibilidad de agua y bebidas saludables.

Estrategia: Jerarquizar las metas que tiene que alcanzar el paciente de acuerdo a su preocupación y gravedad. Sugerir estrategias para lograr las metas planteadas dentro del tratamiento, enfatizando que con el tiempo irá utilizando las que se adecuen más a sus necesidades.

Paso 4

Se lograron las Metas? ¿Se hicieron las Estrategias?

En consultas subsecuentes es importante ir trabajando con las metas y estrategias establecidas con el paciente, recordando el paso 3 que nos habla de cómo es difícil cambiar de hábitos, sobretodo si se han presentado desde una etapa temprana. Es importante en este paso volver a analizar los limitantes mencionados en el segundo paso para poder entender mejor los fracasos en el tratamiento.

Estrategia: Identificar los logros y obstáculos en el tratamiento junto con el paciente, preguntándole qué acciones y estrategias utilizó para cambiar su Riesgo Cardiometabólico.

Como una forma de identificar que tan buen seguimiento está teniendo el paciente de acuerdo a la información proporcionada, así como a su deseo de cambio, se proporciona el siguiente cuestionario, que puede ser utilizado previo a su cita (en la sala de espera) o al inicio de la consulta.

1. *¿Cuál o cuáles de las siguientes indicaciones han sido sugeridas por su médico?*

- Realizar un plan de alimentación específico con el fin de mejorar su hábitos
- Aumentar la ingesta diaria de verduras y frutas
- Ingerir menor cantidad de azúcares y grasas
- Incluir colaciones durante la mañana o por las tardes
- Otras

- *¿Con qué frecuencia ha seguido su plan de alimentación?*

Siempre	Frecuentemente	Algunas Veces
Rara Vez	Nunca	

2. *¿Cuál o cuáles de las siguientes indicaciones han sido sugeridas por su médico?*

- a. Realizar actividad física baja o moderada diariamente (caminata)
- b. Realizar actividad física constante por 20 minutos (3 veces a la semana)
- c. Incluir actividad física en su rutina diaria
- d. Otros: _____

- *Anote con que frecuencia ha seguido su plan de ejercicio o actividad física desde la última cita.*

Siempre	Frecuentemente	Algunas Veces
Rara Vez	Nunca	

3. *Medicamento: ¿Cuál o cuáles de las siguientes indicaciones han sido sugeridas por su médico?*

- Tomar el medicamento diariamente.
- No suspender el medicamento sin consultarlo.
- No modificar la dosis recomendada
- Otros:_____

4. *Anote que tan frecuentemente ha tomado el medicamento según lo prescrito desde su última cita.*

Siempre	Frecuentemente	Algunas Veces
Rara Vez	Nunca	

5 *¿Ha recibido información de parte de su médico acerca de las consecuencias de las Dislipidemia?, ¿la Obesidad (en su caso)?*

6. *¿Qué tan seguro está de lograr identificar si tiene Riesgo Cardiometabólico debido a su Dislipidemia?*

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
poco										mucho

De acuerdo a esto es importante detectar si al paciente no le quedó clara la información, o por alguna razón no logró implementar la estrategia propuesta dentro de la consulta o si recuerda las metas establecidas.

En caso de no tener los resultados esperados es importante **revisar: Paso 3**, así como conocer cuál es el estilo de “estrategia” personal que utiliza para enfrentar sus metas y/o dificultades de salud

PASO 5

Mantener y Evaluar Periódicamente : motivación, alimentación, Actividad Física, Medicación.

Para mantener los cambios realizados es importante que se le ayude al(a) paciente a reflexionar, por ejemplo con las siguientes preguntas:

- ¿En qué etapa del tratamiento estoy?
- ¿Cómo llegué a esta etapa?
- ¿Qué acciones realicé para llegar a esta etapa?
- ¿Qué aspectos de mi vida diaria han cambiado durante el proceso?

Una forma concreta de evaluar los logros del paciente a largo plazo es por medio de comparar sus indicadores de salud, así como las metas y estrategias específicas que le ayudaron al final de dicho proceso. La siguiente tabla es un ejemplo de un concentrado de los cinco pasos del algoritmo que están marcados por medio de los colores utilizados (conocer, hacer, evaluar), tomando en cuenta la etapa de motivación del paciente.

La forma de completarlo es a través de llenarlo conforme pasa del momento de conocer, al de hacer y finalmente al de evaluar.

Fecha:		Mis Indicadores De Salud	
Riesgo De...	Continúa Riesgo Pero...	Camino Saludable	
¡Ya Estoy Tomando Medidas!			
Etapa Motivación	Pre/Contemplación/Decisión	Acción	Mantenimiento
IMC		Incluir Aquí Metas Y Estrategias	Nuevos Indicadores, Logros IMC:
		Ejm: Meta: caminar 5,000 Pasos, Tres Veces Por Semana Estrategia: Por Las Mañanas Haré Caminadora Mientras Veo Las Noticias Que Sea Lunes, Miércoles Y Viernes, Que Es Cuando Me Levantó Temprano	
CINTURA			Cintura: Hábitos De Alimentación: 5 CoMidas AL Día
Obstáculos Para Que Llegue A Cumplir La Meta			
TRIGLICÉRIDOS		Ejm: que No Me Pueda Levantar De La Cama Por El Cansancio Del Día Anterior, Porque Duermo Muy Pocas Horas.	Triglicéridos: Hábitos De Act. Física: Caminata 4 Veces Por Semana (45 Min)
HDL		Cómo Prepararme Para Dichos Obstáculos	HDL:
		Ejm: durmiéndome Un Poco Más Temprano La Noche Anterior Motivación: Observando Cómo Se Siente Mejor, Si Los Días Que Hace Ejercicio O Los Que Descansa	
HTA			HTA: Hábitos De Medicamento:
GLUCOSA EN AYUNO			

Es importante que considere que el éxito de este paso se basa en los siguientes principios de la asociación con nuestro paciente:

- Estrecha comunicación
- Ayudar al auto-manejo del paciente. Que sean los responsables de sus actos y cuenten con todo nuestro apoyo.
- Registrar el seguimiento pro-activo. Que valoren los pasos que han ido llevando a cabo.

Estrategia: *Recordar*, junto con el paciente, cuáles son los cambios que ha logrado y las estrategias que le funcionaron. Pueden estar en diferentes etapas del cambio según las conductas o hábitos a modificar, por ejemplo, el paciente realiza cambios en su actividad física, pero no en su alimentación.

Conclusión

Se presentaron diferentes estrategias para fomentar la adherencia al tratamiento en las dislipidemias tomando como eje fundamental los estados de cambio del paciente integrados en el proceso dinámico del algoritmo. Es importante enfatizar que la relación que se establezca entre médico-paciente, así como grupo interdisciplinario-paciente, es lo que ayudará a que el cambio de hábitos que fomentan una mejor calidad de vida se de a largo plazo.

Proveer información es una descripción inadecuada de lo que pasa en la práctica; *es el intercambio de información* la frase más acertada.

Lecturas recomendadas

- Straus SE, Scott R W, Glasziou P, Haynes RB. Evidence-based medicine. How to practice and teach ebm. 3rd edition. London Ed. Elsevier, 2005.
- Barriguet M, Rivera M, Perez A, Emmelhainz M. La conducta alimentaria y el equilibrio bio-psico-socio-cultural. *Revista Iberoamericana de Psicología* 2005 13;(2):68-73.
- Horne R, Weinman J. Predicting treatment adherence: an overview of theoretical models. En: Myers lb eds. *Adherence to treatment in medical conditions*. Uk: Harwood Academic. 1998.
- Becker M, Maiman I. Patients perceptions and compliance; recent studies the health belief model. En: Haynes Rb eds. *Compliance in health care*. Baltimore. J Hopkins. 1979;78-112.
- Leventhal H, Leventhal E, Cameron l. Representations, procedures and affect in illness self-regulation: a perceptual cognitive model. En: Baum a eds. *Handbook of health psychology*. Mahwah. Nj. 2001;19-47.
- Leventhal H, Cameron l. Behavioral theories and the problem of compliance. *Patient Education and Counseling* 1987;10:117-138.
- Prochaska JO. *Systems of psychotherapy: a transtheoretical analysis*. Homewood il, dorsey press. 1979.
- ProchaskaJO, Diclemente CC, Norcross JC. In search of how people change: applications to addictive behaviors. *American Psychology* 1993;47:1102-1114.
- Beato I, Rodríguez CT. El cuestionario de actitudes frente al cambio en los tca (acta). *Desarrollo y propiedades psicométricas*. *Actas Esp Psiquiatr* 2002;31(3):111-119.
- Barriguet MJ. Culturas distintas. Modelo inter-cultural para la observación de conductas, prevención y tratamiento de los trastornos de la alimentación En: Rojo l. Editor. "Anorexia nervosa desde sus orígenes a su tratamiento". Madrid Ed. Ariel. 2003; 243-256.
- Rojo Ml, Livianos Al, Conesa ll et al. Epidemiology and risk factors of eating disorders. A two-stage epidemiological study in a spanish population aged 12-18 years. *Int J Eat Disord* 2003;34: 281-291.
- Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clinical Therapeutics* 1999; 21:1074-1090.
- Prochaska JO, Diclemente CC, Norcross JC. In search of how people change: applications to addictive behaviors. *American Psychology* 1992;47:1102-1114.
- Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *Canadian Medical Assoc J* 1996;153:1523-1530.
- Romero Mi et al. El apoyo social y su papel en la diabetes mellitus: consideraciones teóricas y resultados. *Avances en Psicología Clínica Latinoamericana* 1992;10: 81-86.

Experiencia del uso de estatinas en la prevención primaria

18

Campos-Nonato I, Medina C, Villa L, Barquera S

Antecedentes

De acuerdo a la evidencia científica publicada más recientemente, se ha observado que el uso de estatinas puede disminuir las concentraciones séricas de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDL) en un 20 a 50%, de triglicéridos 10 a 37%, y aumentar las de lipoproteínas de alta densidad (HDL) 5 a 15%. Debido a esto y al efecto antiinflamatorio que posee, su uso se ha asociado con una reducción del 25% de los eventos cardiovasculares cuando se combina con un programa de dieta y actividad física.

Efecto antiinflamatorio e hipolipemiente de las estatinas

La proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) es un marcador de riesgo cardiovascular (reconocido por el CDC y la American Heart Association), que indica inflamación sistémica de baja intensidad y ayuda a predecir la aparición de eventos vasculares cerebrales, enfermedad vascular periférica e infarto agudo al miocardio, los cuales, pueden ocurrir incluso en indi-

viduos con concentraciones séricas normales de lipoproteína de baja densidad (LDL). Por otro lado, se ha demostrado que los adultos aparentemente sanos con concentraciones bajas de LDL y concentraciones altas de hsCRP, tienen un mayor riesgo de padecer un evento vascular que los adultos con concentraciones altas de LDL y concentraciones bajas de hsCRP.

Varios estudios han señalado que las concentraciones séricas de hsCRP y la aparición de eventos cardiovasculares tienen una asociación independiente a la de valores de colesterol, por lo cual, la hsCRP es un buen marcador para identificar a personas en riesgo de padecer enfermedad cardiovascular. Un ejemplo de ello es el estudio Women's Health Study, que incluyó a 27,939 mujeres adultas, y que demostró que el riesgo de padecer un primer evento cardiovascular estaba asociado con altas concentraciones séricas de hsCRP.

Uno de los primeros estudios que aportó evidencia sobre el uso de estatinas en la prevención primaria fue el *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study* (AFCAPS/Tex-CAPS), que demostró que las altas concentraciones de hsCRP estaba asociado con un mayor riesgo de presentar un evento coronario agudo, y que los adultos con bajas concentraciones de LDL y altas de hsCRP, tenían un mismo riesgo de presentar un evento cardiovascular en comparación con los adultos con altas concentraciones de LDL. Después de un año de tratamiento con lovastatina, ambos grupos de adultos disminuían 15% las concentraciones séricas de HsCRP, y se prevenía la aparición de eventos cardiovasculares.

El estudio *CARE* que utilizó estatinas en adultos que requerían de prevención secundaria, demostró que existe un mayor efecto de su uso en pacientes con concentraciones séricas elevadas de hsCRP. Estos resultados, fueron apoyados por otros estudios donde se observó que los adultos que consumían estatinas y padecían enfermedad coronaria severa así como altas

concentraciones de hsCRP tenían los mismos efectos benéficos que los participantes del estudio *CARE*.

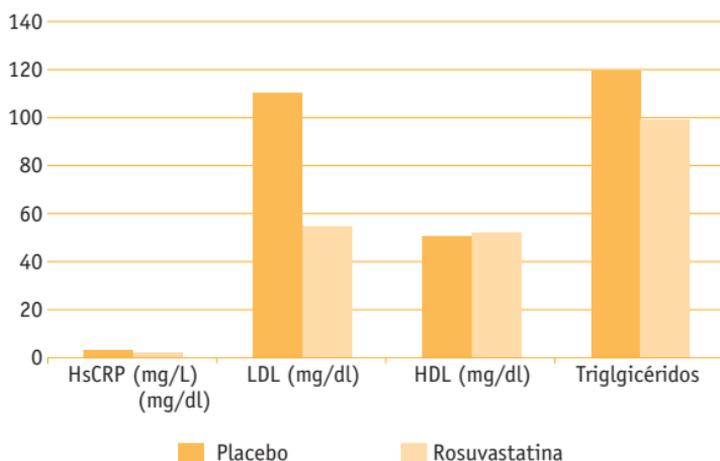
El uso de hsCRP proporciona información adicional para la evaluación de riesgo cardiovascular cuando se utiliza el Score de Framingham, y ayuda a identificar a personas con riesgo cardiovascular aunque no tengan ningún tipo de dislipidemia. Probablemente por ello, el National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATPIII) ahora promueve el uso de estatinas para la prevención primaria y secundaria de las dislipidemias a pesar de que las actuales guías de tratamiento recomiendan únicamente su utilización en pacientes con concentraciones séricas de LDL >130mg/dL.

Uno de los estudios más importantes que ha cambiado la perspectiva para el uso de estatinas es el JUPITER, que fue diseñado para evaluar los efectos de la rosuvastatina (20 mg/día) en la prevención primaria de eventos cardiovasculares de hombres >50 años y mujeres >60 años con LDL <130mg/dL y concentraciones séricas elevadas de hsCRP (>2mg/L). El principal objetivo del estudio fue determinar si el tratamiento a largo plazo con rosuvastatina podría reducir la incidencia de eventos cardiovasculares como infarto cerebral, infarto al miocardio (IAM), hospitalización por angina inestable, revascularización arterial o la muerte. Como objetivos secundarios, se evaluó la seguridad del tratamiento a largo plazo usando como indicadores la mortalidad por causas no cardiovasculares, la aparición de eventos adversos, y la aparición de eventos venosos tromboembólicos.

Entre los hallazgos principales de la intervención con rosuvastatina se encontró que se redujo 47% más la mortalidad cardiovascular que quienes recibieron placebo. Además, al año de seguimiento, en comparación con el grupo placebo, el grupo de intervención tuvo una media más baja de LDL (50%), hsCRP (35%), y triglicéridos (17%), así como un 4% más de HDL (Figura 1). Al finalizar el estudio 75% de los pacientes continuaron con un buen apego al tratamiento.

Figura 1

Comparación del efecto de la rosuvastatina vs. placebo en las concentraciones de hsCRP y lípidos séricos



Referencia: Ridker, P.M., et al., *Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein*. N Engl J Med, 2008.

Otro de los hallazgos más importantes del estudio JUPITER fue que la tasa de desenlace primario que combinaba la aparición de IAM, infarto cerebral, revascularización arterial, hospitalización por angina inestable y muerte debida a causa cardiovascular, fue de 0.77 y 1.36 por 100 años persona entre el grupo que recibió rosuvastatina y el placebo respectivamente. Además, después de 4 años de seguimiento el uso de rosuvastatina redujo en un 44% la aparición de IAM, infarto cerebral, angina inestable, muerte por causas cardiovasculares y revascularización arterial.

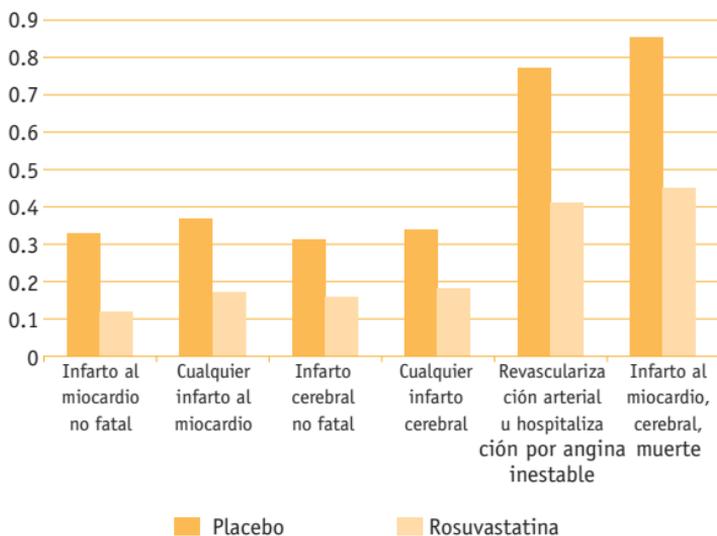
Respecto a los resultados obtenidos para responder al objetivo principal del estudio, se demostró que en el grupo tratado con rosuvastatina en comparación con el grupo placebo, disminuyó la incidencia en 54% de IAM fatal y no fatal, 48%

el infarto cerebral fatal y no fatal, 46% las hospitalizaciones por angina inestable y revascularización arterial, así como 47% el resultado combinado de muerte por causas cardiovasculares (IAM no fatal e infarto cerebral no fatal) (Figura 2). Eso se podría traducir en que se requerirían de 25 pacientes tratados con rosuvastatina durante cinco años para prevenir un evento cardiovascular.

El efecto de recibir rosuvastatina fue similar en pacientes clasificados como con alto riesgo así como en aquellos que solo tenían concentraciones elevadas de hsCRP sin la coexistencia de algún otro factor (que en la escala de Framingham serían calificados con un riesgo $\leq 10\%$).

Figura 2

Comparación de las tasas de incidencia de los principales eventos analizados en el estudio JÚPITER categorizando por grupo de estudio



Referencia: Ridker, P.M., et al., *Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein*. N Engl J Med, 2008.

Finalmente, al revisar el número de efectos adversos como debilidad muscular, cáncer, desórdenes hematológicos, gastrointestinales o renales que reportaron quienes recibieron rosuvastatina o placebo, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio. No obstante, se reportaron en el grupo que recibió rosuvastatina más casos de diabetes (270 vs. 216) que el grupo control, así como un incremento en los valores medios de hemoglobina glucosilada. Esto es importante ya que en estudios previos se han observado resultados similares por el uso de estatinas.

Cuando se ha utilizado en estudios previos como principal criterio de inclusión las concentraciones séricas de LDL, se ha reportado una reducción del 20% del riesgo cardiovascular por cada 38.7 mg/dL de disminución del LDL, sin embargo, en el estudio JUPITER, que utilizó como criterio de inclusión las concentraciones séricas elevadas de hsCRP en lugar de las de LDL, se obtuvo un efecto de casi el doble sobre el LDL. Aunque el estudio JUPITER terminó tempranamente, con una media de seguimiento menor a 2 años, se pudieron observar efectos positivos por el uso de rosuvastatina. Además, en un meta-análisis de 22 estudios que asoció el uso de estatinas (como la atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina) con todas las causas de mortalidad, mortalidad por enfermedad cardiovascular, IAM fatal y no fatal así como eventos coronarios mayores en pacientes sin enfermedad coronaria, había un menor riesgo de padecer eventos cardiovasculares mayores (RR 0.85 IC_{95%} 0.77, 0.95) e IAM (RR 0.77 IC_{95%} 0.63, 0.95) en los pacientes que las usaron, en comparación con quienes recibieron placebo. No obstante, cuando se estudió el efecto de las estatinas sobre el riesgo de padecer angina, no se encontró un efecto estadísticamente significativo (RR= 1.01 IC_{95%} 0.67, 1.52).

Un grupo poblacional que tiene un mayor riesgo de morir por causas cardiovasculares, son los pacientes con diabetes.

En ellos, también se ha estudiado el efecto de las estatinas y se demostró en un meta-análisis que incluyó a pacientes con historia previa de enfermedad cardiovascular y con o sin diabetes, que las estatinas son útiles para disminuir el riesgo de muerte por causas cardiovasculares.

En conclusión, se ha observado que el mecanismo por el cual las estatinas sirven para la prevención primaria no es por los cambios que producen en las concentraciones séricas de colesterol, sino porque modulan reacciones inflamatorias, mejoran la función endotelial, estabilizan la placa da aterosclerosis y previenen la formación del trombo. Estas acciones, supondrían que el uso de estatinas es una intervención efectiva para la prevención primaria de enfermedad cardiovascular ya que algunas de ellas, como la rosuvastatina, reduce hasta un 50% las concentraciones séricas de colesterol LDL, 37% las de HsCRP y hasta un 44% la incidencia de eventos cardiovasculares. Sin embargo, aun falta mayor evidencia que pueda apoyar estos hallazgos o que exponga las limitantes de los estudios desarrollados hasta la fecha, y especifique el tipo de pacientes que puede beneficiarse por estos medicamentos que aún tienen un costo elevado.

Lecturas recomendadas

1. Cleeman, J.I., et al., Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Jama-Journal of the American Medical Association*, 2001. 285(19): p. 2486-2497.
2. Grundy, S.M., et al., Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*, 2004. 110(2): p. 227-239.
3. Ridker, P.M., Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, 2003. 107(3): p. 363-369.
4. Ridker, P.M., et al., Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2002. 347(20): p. 1557-65.

5. Ridker, P.M. and J.S. Grp, Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein - Rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation*, 2003. 108(19): p. 2292-2297.
6. Mora S, Ridker PM. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) - Can C-Reactive Protein Be Used to Target Statin Therapy in Primary Prevention? *American Journal of Cardiology*2006; 97(33).
7. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk: rationale for screening and primary prevention. *Am J Cardiol*2003 Aug 21; 92(4B):17K-22K.
8. Ridker PM, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, Khurmi NS, et al. Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol*2007 Dec 1; 100(11):1659-64.
9. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008 Nov 9.
10. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
11. Primary Prevention of Cardiovascular Mortality and Events With Statin Treatments: A Network Meta-Analysis Involving More Than 65,000 Patients. Edward J. Mills, Beth Rachlis, Ping Wu, *et al.*
12. Afilalo J, Duque G, Steele R. Statins for secondary prevention in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:37-45.
13. CTT. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trial of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.

anexos

**menús para un plan
alimentario con
bajo contenido en
grasas y alto
contenido en fibras**

Contenido energético de los alimentos

Frutas	Cantidad	Cantidad en gr.	Kcal.	Chos. gr.	Proteína gr.	Fibra		Sodio mg.	Colesterol gr.	Grasa saturada gr.	
						Grasa gr.	total gr.				
Guayaba (promedio)	1	pieza	41	20.91	4.88	0.33	0.25	2.21	1.23	0.00	0.08
Jícama	1	taza	100	59.00	15.30	0.20	0.40	2.70	0.00	0.00	0.10
Limón agrio	2	pzas	50	14.50	4.65	0.55	0.15	1.40	1.00	0.00	0.00
Mandarina	1	pzas	63	27.72	7.05	0.40	0.12	1.45	0.63	0.00	0.01
Manzana blanca	1	pzas	106	62.54	16.22	0.21	0.42	2.86	0.00	0.00	0.11
Melón (promedio)	1	taza	160	56.00	13.38	1.41	0.45	1.28	14.40	0.00	0.11
Naranja (promedio)	1	pieza	75	35.25	8.81	0.71	0.09	1.80	0.00	0.00	0.01
Papaya	1	taza	160	62.40	15.70	0.98	0.22	2.88	4.80	0.00	0.07
Pera	1	pieza	130	76.70	19.89	0.26	0.52	3.51	0.00	0.00	0.13
Piña	1	taza	156	119.65	31.03	0.41	0.81	5.48	0.00	0.00	0.20
Platano tabasco	1/2	pieza	56	51.52	13.12	0.58	0.27	1.34	0.56	0.00	0.10
Sandia	1	taza	160	51.20	11.49	0.99	0.69	0.80	3.20	0.00	0.08
Toronja	1	taza	160	59.20	14.54	1.41	0.16	-1.60	0.00	0.00	0.02

Contenido energético de los alimentos

Verduras	Cantidad	Cantidad en gr.	Kcal.	Chos.		Proteína		Grasa		Fibra		Grasa saturada	
				gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
Brocoli	1	taza	100	28.00	5.24	2.98	0.35	3.00	27.00	0.00	0.05	0.04	0.05
Calabacita italiana	1	taza	140	19.60	4.06	1.62	0.20	1.68	4.20	0.00	0.04	0.02	0.04
Cebolla blanca	1	taza	60	22.80	5.18	0.70	0.10	1.08	1.80	0.00	0.02	0.02	0.02
Col. blanca	1/2	taza	60	15.00	3.26	0.86	0.16	1.38	10.80	0.00	0.02	0.02	0.02
Chayote sin espinas	1	taza	103	15.45	3.36	0.89	0.17	1.42	11.12	0.00	0.02	0.02	0.02
Chicharo	2	cdas	30	25.20	4.68	1.62	0.06	1.65	0.90	0.00	0.00	0.00	0.00
Chile poblano	1/2	pza	30	6.60	1.56	0.36	0.09	0.51	3.60	0.00	0.03	0.03	0.03
Chile serrano	2	pzas	30	6.60	1.56	0.36	0.09	0.51	3.60	0.00	0.03	0.03	0.03
Chile jalapeño	8	pzas	80	17.60	4.16	0.96	0.24	1.36	9.60	0.00	0.08	0.08	0.08
Espinaca	1	taza	80	17.60	2.80	2.29	0.28	2.16	63.20	0.00	0.04	0.04	0.04
Ejotes	1	taza	120	22.80	4.76	2.18	0.07	4.44	241.20	0.00	0.01	0.01	0.01
Jitomate	1	taza	100	21.00	4.60	0.90	0.30	1.10	9.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Lechuga romana	1	taza	80	12.80	1.92	1.28	0.16	1.92	6.40	0.00	0.00	0.00	0.00
Nopales	1	taza	125	20.00	4.24	1.60	0.15	2.88	27.50	0.00	0.02	0.02	0.02
Pepino	1	taza	160	20.80	4.42	1.10	0.21	1.28	3.20	0.00	0.05	0.05	0.05
Rabano chico	1	taza	200	40.00	7.18	1.20	1.08	3.20	48.00	0.00	0.06	0.06	0.06
Tomate (verde)	1	taza	100	21.00	4.60	0.90	0.30	1.10	9.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Zanahoria	1	taza	60	27.00	6.30	0.66	0.12	1.98	39.60	0.00	0.00	0.00	0.00
Otras verduras	1	taza	120	27.00	6.30	0.66	0.12	1.98	39.60	0.00	0.00	0.00	0.00

Contenido energético de los alimentos

Cereales	Cantidad	Cantidad en gr.	Kcal.	Chos. gr.	Proteína gr.	Grasa gr.	Fibr total gr.	Sodio mg.	Colesterol gr.	Grasa saturada gr.
Arroz cocido	1	taza	175	145.81	32.11	2.71	0.24	1.35	0.00	0.12
Arroz (rojo) frito	1	taza	175	399.76	62.33	5.70	13.90	7.28	0.00	1.04
Avena (hojuelas)	1/2	taza	80	307.20	53.52	12.88	4.96	4.80	0.00	0.96
Bolillo	1	pieza	60	164.40	31.14	5.28	1.80	1.68	365.40	0.00
Sandwich promedio	1	pieza	146	240.02	45.46	7.71	2.63	2.45	533.48	0.00
Hamburguesa promedio	1	pieza	137	369.53	21.98	19.78	22.31	1.53	554.30	63.88
Pan de caja	1	pieza	40	109.60	20.76	3.52	1.20	1.12	243.60	0.00
Pan integral de trigo	1	pieza	25	61.50	11.53	2.43	1.05	1.73	131.75	0.00
Pan dulce	1	pieza	65	163.80	22.30	4.03	6.44	0.65	148.20	27.30
Pan tostado	1	pieza	20	63.00	10.52	2.10	1.32	0.50	108.00	11.20
Papa promedio	80		74.4	17.28	1.6	0.08	-0.8	-0.8	-0.8	0
Tortilla de harina de trigo lista para freír o hornear	1	pieza	28	17.64	2.95	0.59	0.37	0.14	30.24	3.14
Galleta dulce	1	pieza	4	19.12	2.72	0.20	0.84	0.02	14.28	2.04
Galleta salada	1	pieza	4	17.36	2.86	0.37	0.47	0.11	52.08	0.00
Taco dorado promedio	1	pieza	55	127.85	8.36	4.16	8.97	1.12	101.48	15.87
Tamal promedio	1	pieza	200	255.70	16.73	8.31	17.93	2.24	202.96	31.74
Pozole promedio	1	pieza	300	360.51	41.53	17.47	13.61	6.56	922.53	30.09
Quesadilla de queso	1	pieza	75	175.62	13.85	6.15	10.99	1.30	95.95	16.03
Quesadilla frita promedio	1	pieza	90	209.96	16.95	5.13	13.91	1.22	70.01	106.24
Tortilla de maíz blanco	1	pieza	30	66.60	13.98	1.71	0.75	1.56	48.30	0.00
Tostada preparada promedio	1	pieza	40	71.19	4.27	2.62	5.01	0.78	63.76	9.49
Gordita promedio	1	pieza	40	97.55	8.89	2.40	5.97	0.21	30.90	5.89
Enchiladas promedio caseras	1	pieza	55	113.26	8.83	3.88	7.18	1.22	166.66	13.47
Sopa de pasta casera	1	pieza	120	98.29	13.73	3.52	3.10	0.68	263.86	0.00

Contenido energético de los alimentos

Productos de origen animal		Cantidad	Cantidad en gr.		Kcal.	Chos. gr.	Proteína gr.	Grasa gr.	Fibra total gr.	Sodio mg	Colesterol gr.	Grasa saturada gr.
Atun drenado en aceite	1	lata	160	316.80	0.00	46.61	13.14	0.00	566.40	28.80	2.45	
Atun drenado en agua	1	lata	160	185.60	0.00	40.82	1.31	0.00	540.80	48.00	0.37	
Mojarra	1	porción	120	127.20	0.00	23.04	3.24	0.00	-1.20	-1.20		
Robalo, pescado fresco	1	porción	120	100.80	0.00	21.84	0.84	0.00	74.40	52.80	0.24	
Guisado de carne de cerdo	1	porción	120	140.13	4.59	6.22	10.86	0.74	464.64	16.33	2.72	
Carne de puerco promedio (lomo, espaldilla y costilla)	1	porción	120	322.80	0.00	19.76	26.38	0.00	1500.00	63.60	9.53	
Carne de puerco magra (pierna o lomo sin grasa)	1	porción	120	168.00	0.00	23.70	7.39	0.00	98.40	78.00	2.56	
Carne de res grasosa con hueso	1	porción	160	475.20	0.00	26.48	40.10	0.00	88.00	112.00	16.54	
Carne de res grasosa sin hueso	1	porción	120	349.20	0.00	19.32	29.64	0.00	40.80	74.40	14.40	
Carne de res (molido regular)	1	porción	120	316.80	0.00	21.23	24.80	0.00	82.80	90.00	9.97	
Chorizo	1	porción	45	204.75	0.84	10.85	17.22	0.00	555.75	39.60	6.47	
Jamon de pavo	2	rebanadas	35	39.55	0.32	6.37	1.44	0.00	394.45	23.45	0.37	

(Continúa)

Contenido energético de los alimentos

Productos de origen animal	Cantidad	Cantidad en gr.	Kcal.	Chos. gr.	Proteína gr.	Grasa gr.	Fibra		Grasa saturada		
							total gr.	Sodio mg.	Colesterol gr.	gr.	
Jamón semigraso (cerdo)	2	rebanadas	35	110.25	0.59	4.47	9.87	0.00	380.80	24.50	3.55
Longaniza	1	porcion	45	77.85	2.88	7.13	4.01	0.00	600.30	16.65	1.43
Salchicha	1	pieza	45	140.85	0.09	4.46	13.46	0.00	122.40	25.20	5.85
Torta de jamón	1	pieza	190	413.06	44.07	12.06	20.85	3.22	910.67	30.07	5.19
Pollo (pechuga con piel)	1	pieza	120	223.20	0.00	24.32	13.28	0.00	78.00	80.40	3.79
Pollo (pierna con piel)	1	pieza	104	246.48	0.00	17.36	19.07	0.00	75.92	84.24	5.47
Pollo (pierna con piel)	1	pieza	120	258.00	0.00	22.32	18.07	0.00	84.00	90.00	5.17
Pollo rostizado	1	porcion	120	360.00	0.00	31.14	25.16	0.00	104.40	105.60	6.98
Pollo guisado	1	porcion	120	130.15	6.59	7.02	8.51	0.82	90.41	23.38	1.60
Pollo con papas	1	porcion	120	337.09	6.69	12.94	28.79	0.55	47.88	49.57	4.02
Huevo duro	1	porcion	44	68.20	0.49	5.54	4.67	0.00	54.56	186.56	1.44
Huevo entero fresco	1	porcion	44	68.20	0.48	5.54	4.66	0.00	54.56	186.56	1.45
Huevo en salsa promedio	1	porcion	100	85.64	2.66	4.61	6.34	0.53	107.03	126.35	1.20
Huevo revuelto casero	1	porcion	50	91.78	1.08	5.00	7.37	0.14	48.63	165.28	1.49

Contenido energético de los alimentos

Lácteos	Cantidad	Cantidad en gr.	Kcal.	Chos. gr.	Proteína gr.	Grasa gr.	Fibra		Grasa saturada	
							total gr.	Sodio mg.	Colesterol gr.	gr.
Leche entera en polvo	2	cdas	20	99.17	7.68	5.34	0.00	74.26	19.42	3.35
Leche fresca (semidescremada)	1	taza	250	124.18	12.00	8.33	4.80	124.75	18.75	2.99
Leche hervida	1	taza	250	165.00	12.00	8.00	9.75	137.50	35.00	6.00
Atole maizena con leche	1	taza	250	226.27	30.59	8.49	8.14	137.29	4.09	7.11
Queso añejo tipo cotija	1	porcion	40	149.20	1.85	8.58	11.99	452.40	42.00	7.61
Queso asadero	1	porcion	40	142.40	1.15	9.04	11.30	262.00	42.00	7.18
Queso chihuahua	1	porcion	40	149.60	2.22	8.62	11.87	246.80	42.00	7.54
Queso fresco de cabra	1	porcion	40	66.40	2.44	5.48	3.80	60.00	14.80	2.36
Queso cottage bajo en grasa	1	porcion	40	28.96	1.09	4.96	0.41	162.40	1.76	0.26
Queso oaxaca	1	porcion	40	127.35	0.99	8.64	9.86	166.00	35.76	6.22
Yogurth natural (leche entera)	1	taza	220	135.12	10.25	7.63	7.15	102.08	27.94	4.61
Yogurth de frutas prom.	1	taza	220	218.33	41.01	8.76	2.53	117.04	9.90	1.63
Crema 40 % grasa (agria)	1	cda	15	55.50	0.42	0.32	5.99	20.85	15.45	3.74

Contenido energético de los alimentos

Aceites y grasas	Cantidad	Cantidad en gr.	Kcal.	Chos. gr.	Proteína gr.	Grasa gr.	Fibra total gr.	Sodio mg.	Colesterol gr.	Grasa saturada gr.	
Aceite de cártamo	1	cdita	5	44.20	0.00	0.00	5.00	0.00	0.00	0.31	
Aceite de girasol	1	cdita	5	2.21	0.00	0.00	0.25	0.00	0.00	0.02	
Aceite de maíz	1	cdita	5	44.20	0.00	0.00	5.00	0.00	0.00	0.64	
Aceite de oliva	1	cdita	5	44.20	0.00	0.00	5.00	0.00	0.00	0.68	
Aguacate (promedio)			30	48.3	2.217	0.594	4.596	0.312	-0.3	22.281	0
Mantequilla con sal	1	cdita	5	35.85	0.00	0.04	4.06	0.00	41.30	10.95	2.52
Mantequilla sin sal	1	cdita	5	35.85	0.00	0.04	4.06	0.00	0.55	10.95	2.52
Margarina con sal	1	cdita	5	35.94	0.05	0.05	4.03	0.00	47.17	0.00	0.75
Margarina light	1	cdita	5	17.26	0.02	0.03	1.94	0.00	47.98	0.00	0.32
Mayonesa (comercial)	1	cdita	5	35.84	0.14	0.06	3.97	0.00	28.42	2.95	0.59

Contenido energético de los alimentos

Azúcares	Cantidad	Cantidad		Chos.	Proteína	Grasa	Fibra		Grasa saturada
		en gr.	Kcal.				gr.	gr.	
Azúcar refinada	1	cdita	4.6	17.80	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Azúcar morena	1	cdita	4.6	17.30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Chocolate con azúcar	1	cdita	3.3	13.73	0.12	0.53	0.17	0.13	0.16
Chocolate en polvo (+) enriquecido	1	cdita	3.3	12.67	0.20	0.32	0.10	21.29	0.07
Chocolate en polvo sin enriquecer	1	cdita	3.3	0.42	0.08	0.01	0.00	0.70	0.00
Leche con chocolate	1	taza	250	254.70	31.25	8.43	12.05	1.48	127.13
Dulce	1	pza	30	116.10	29.97	0.00	0.00	0.30	0.00
Gelatina con agua	1	taza	156	181.12	46.75	0.00	0.00	0.47	0.00

Bebidas	Cantidad	Cantidad		Chos.	Proteína	Grasa	Fibra		Grasa saturada
		en gr.	Kcal.				gr.	gr.	
Agua de frutas promedio casero	1	taza	250	78.45	0.21	0.08	0.64	9.88	0.00
Agua de horchata casera	1	taza	250	111.75	24.53	2.98	0.14	0.12	36.06
Cerveza (alcohol 4.5%)	1	Lata	357	146.37	13.21	1.07	0.00	0.71	17.85
Refresco de dieta (de cola)	1	lata	355	3.55	0.36	0.00	0.00	0.00	31.95
Refresco de sabor naranja	1	lata	355	170.40	43.67	0.00	0.00	0.00	42.60
Cafe diluido sin azúcar casera	1	taza	250	30.13	5.14	1.53	0.06	0.00	7.00
Te (infusión sin azúcar)	1	taza	250	2.50	0.50	0.00	0.00	0.00	2.50
Nectar frutas	1	taza	250	140.00	35.98	0.93	0.23	1.50	7.50
Naranja (Jugo enlatado o embotellado)	1	taza	250	350.00	89.94	2.31	0.56	3.75	18.75

Menús

Menu 1800 kcal. Elevado contenido de fibra

Distribucion (%)	% Cho's simples	Fibra (gr)	Grasa (gr)	Sodio (mg)
60/20/20	10	56.9	34.48	986.8

Equivalentes

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 2 Rac verdura

Desayuno

- Pollo al horno con chayote (1 pierna sin piel, ½ tza de chayotes cocidos, 1 cdita de aceite de oliva, cebolla al gusto)
- Pan árabe tostado (1/2 pza de pan árabe tostado)
- Mango manila (1 pza)
- 1 Taza de leche descremada
- 1 Rebanada de pan integral

Colacion matutina

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac cereales
- 1 Rac fruta
- ½ Taza de yogurt natural
- 1 Rebanada de pan integral
- Melón (1 tza)

Comida

- 2 Rac aoa
- 3 Rac cereales
- 1 Rac fruta
- 3 Rac verdura
- 1 Rac grasa
- Arroz rojo (1/2 taza de arroz cocido, chicharo y zanahoria 1/3 tza)
- Rollitos de acelgas (100 gr de bistec de res sin grasa, ½ tza de acelga cruda para rellenar, 1 papa mediana en cubitos, cocer en caldillo de jitomate)
- 2 Tostadas horneadas
- 1 Pieza de manzana

Colacion vespertina

- 2 Rac frutas
- 1 Rac lacteos
- 1 Rac cereal
- pan tostado con jocoque (1 reb de pan tostado, ¼ de taza de jocoque, ½ taza de fresas rebanadas)
- 1 Taza de papaya picada

Cena

- 1 Rac aoa
- 1 Rac cereales
- 1 Rac fruta
- 1 Rac verdura
- 1 Rac grasa
- Pierna de pavo con ensalada de col (1/2 pierna de pavo sin piel)
- Ensalada (1 tza de col y zanahoria rallada, 1 reb. de aguacate)
- 1 Bolillo integral sin migajón
- 1 Tza de té sin azúcar

Menu 1800 kcal. Elevado contenido de fibra

Distribucion (%)	% Cho's simples	Fibra (gr)	Grasa (gr)	Sodio (mg)
60/20/20	10	68.7	29.3	1000.1

Equivalentes

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 2 Rac verdura

Desayuno

- Licuado de amaranto (1 taza de leche descremada, 2 cdas de amaranto)
- Huevo en salsa de chile seco (2 claras de huevo, 1 cda de aceite de canola, salsa de chile chipotle seco al gusto, 1 taza de nopales cocidos)
- 1 Tostada de maíz horneada

Colacion matutina

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac cereales
- 1 Rac fruta
- 1 Taza de yogurt natural
- 1 Rebanada de pan tostado
- Cerezas (20 pzas)

Comida

- 2 Rac aoa
- 3 Rac cereales
- 1 Rac fruta
- 3 Rac verdura
- 2 Rac grasa
- Espaguetti rojo (1 tza, cocinado con 1 cda de aceite de canola, jitomate y perejil al gusto)
- Rollitos de chayote (½ pechuga de pollo sin piel aplanada, ½ tza de chayotes en cuadritos, 1 tallo de apio, cebolla al gusto, cocinar en caldillo de jitomate)
- 1 Taza de zanahorias al perejil
- 4 Tostadas horneadas
- ½ Pza de pera

Colacion vespertina

- 2 Rac frutas
- 1 Rac lacteos
- 1 Rac cereal
- fruta con yogurt (1 taza de papaya, 1 taza de melón 1 taza de yogurt natural)
- 3 Palitos de pan integral

Cena

- 1 Rac aoa
- 1 Rac cereales
- 1 Rac fruta
- 1 Rac verdura
- Omelet de queso (2 claras de huevo, 1 rebanadita de queso panela)
- Ensalada de ejotes (½ tza de ejotes cocidos con cebolla, oregano y vinagre al gusto)
- 1 Rebanada de pan integral de ajo
- Chirimoya (1/3 pza)

Menu 1800 kcal. Elevado contenido de fibra

Distribucion (%)	% Cho's simples	Fibra (gr)	Grasa (gr)	Sodio (mg)
60/20/20	10	68.3	38.5	954

Equivalentes

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 2 Rac verdura

Desayuno

- 1 Taza de leche descremada
- Verdolagas con pechuga de pollo (1/4 de pechuga de pollo sin piel, 1/2 tza de verdolagas cocidas, salsa de chile verde al gusto)
- 2 Tostadas de maíz horneada

Colacion matutina

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac cereales
- 1 Rac fruta
- 1 Taza de yogurt natural
- 3 Galletas integrales
- 1/2 Pieza de pera

Comida

- 2 Rac aoa
- 3 Rac cereales
- 1 Rac fruta
- 3 Rac verdura
- 1 Grasa
- Espaguetti con poblano (1 tza de espaguetti, 1 chile poblano, 1 cdita de aceite de canola)
- Pescado (filete) con ensalada fresca (100 gr de filete, 1 tza de lechuga, jitomate y pepinos)
- 2 Cdas de guacamole
- 2 Tostadas horneadas
- Piña (3/4 tzas)

Colacion vespertina

- 2 Rac frutas
- 1 Rac lacteos
- 1 Rac cereal
- cóctel de fruta (1 taza de papaya, 1 taza de melón, 1/2 taza de yogurt, 2 cdas de salvado de trigo)
- 1 Palito de pan integral

Cena

- 1 Rac aoa
- 1 Rac cereales
- 1 Rac fruta
- 1 Rac verdura
- 1 Grasa
- Pan tostado con atún y verduras (2 reb. De pan tostado, 1/4 lata de atún en agua, 1/2 tza de chayotes cocidos en cuadritos, 1 cdita de mayonesa baja en grasa)
- Blueberries (3/4 tza)

Menu 1800 kcal. Bajo contenido de sodio

Distribucion (%)	% Cho's simples	Fibra (gr)	Grasa (gr)	Sodio (mg)
60/20/20	10	47	37.5	856

Equivalentes

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 2 Rac verdura

Desayuno

- 1 Taza de leche descremada
- Chayotes con queso (1 taza de chayotes cocidos, ½ taza de brocoli cocido, 1 rebanada de queso panela)
- 2 Rebanadas de pan tostado

Colacion matutina

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac cereales
- 1 Rac fruta
- Licuado de fruta (1 taza de leche descremada, ½ pieza de plátano)
- 1 Pza de barra integral sin azúcar

Comida

- 2 Rac aoa
- 3 Rac cereales
- 1 Rac fruta
- 3 Rac verdura
- 1 Rac grasa
- Sopa de calabaza (½ tza de calabazas cocidas con caldillo de jitomate)
- Pescado con setas (100 gr de pescado blanco, ½ tza de setas y cebolla, ajo, perejil, sal y pimienta)
- 1/2 pza. de papa al horno con perejil
- 1 Rebanada de pan de centeno
- 2 Piezas de durazno

Colacion vespertina

- 2 Rac frutas
- 1 Rac lacteos
- 1 Rac cereal
- galletas con leche
- 1 Taza de leche descremada
- 3 Piezas de galletas integrales
- 2 Tazas de papaya picada

Cena

- 1 Rac aoa
- 1 Rac cereales
- 1 Rac fruta
- 1 Rac verdura
- 1 Rac grasa
- Pasta a la jardinera (½ tza de moños grandes, 6 aceitunas negras sin hueso, ½ tza calabacitas en tiras, pimiento y zanahoria, 50 gr. De queso panela rallado)
- 1 Tza té sin azúcar
- 1 Taza de uvas

Menu 1800 kcal. Bajo contenido de sodio

Distribucion (%)	% Cho's simples	Fibra (gr)	Grasa (gr)	Sodio (mg)
60/20/20	10	47.1	27.5	876

Equivalentes

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 2 Rac verdura

Desayuno

- Leche descremada (1 tza)
- Tostadas de salpicón de pollo (1/4 de pechuga de pollo deshebrada, 1 tza de lechuga, jitomate y cebolla picada, orégano, limón y vinagre al gusto, 2/3 de aguacate picado)
- 3 Tostadas de maíz horneadas

Colacion matutina

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac cereales
- 1 Rac fruta
- 1 Taza de yogurt natural
- ½ Tza de cereal multigrano
- Durazno (2 pzas)

Comida

- 2 Rac aoa
- 3 Rac cereales
- 1 Rac fruta
- 3 Rac verdura
- 1 Rac grasa
- Sopa de verduras con avena (1/3 de tza de avena cruda y ½ tza de verduras de su preferencia)
- Pescado encacahuatado (100 gr de bagre fileteado, 3 cdas de cacahuete picado licuado con 1 chorrito de leche evaporada descremada, ajo, sal y pimienta al gusto)
- Ensalada de lechuga (2 tazas de lechuga sangría y 1 taza de pepinos rebanados con cáscara)
- 9 Galletas integrales
- Fresas (1 tza)

Colacion vespertina

- 2 Rac frutas
- 1 Rac lacteos
- 1 Rac cereal
- postre de mango (congelado) (1/2 taza de leche descremada, 1 pieza de mango cortado en cuadritos, 2 rajitas de canela, 1 cdita de canela en polvo, 1 cdita de esencia de vainilla)
- 3 Piezas de galletas integrales

Cena

- 1 Rac aoa
- 1 Rac cereales
- 1 Rac fruta
- 1 Rac verdura
- 1 Rac grasa
- Taquitos de carne molida con pimientos verdes (2 tortillas de maíz, 50 gr de carne molida de res sin grasa, 1 cdita de aceite de olivo, ½ tza de pimientos verdes en tiritas, cebolla picada al gusto)
- Frambuesa (1 tza)
- 1 Tza de té sin azúcar

Menu 1800 kcal. Bajo contenido de sodio

Distribucion (%)	% Cho's simples	Fibra (gr)	Grasa (gr)	Sodio (mg)
60/20/20	10	33.7	38.9	836.3

Equivalentes

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 2 Rac verdura

Desayuno

- Enjimatadas con pollo (2 tortillas de maíz sin freír, caldillo de jitomate al gusto cocinado con 1 cdita de aceite, ¼ de pechuga de pollo deshebrada, (1 tza de lechuga, ½ pza de jitomate en rodajas, 2 cditas de queso panela)
- 1 Tza de café negro o té sin azúcar

Colacion matutina

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac cereales
- 1 Rac fruta
- Cereal con yogurt (1/2 taza de cereal multigrano, ½ taza de yogurt natural)
- 20 Pzas de uva

Comida

- 2 Rac aoa
- 3 Rac cereales
- 1 Rac fruta
- 3 Rac verdura
- 1 Rac grasa
- Crema de chayote (1/2 tza de chayotes, licuados con consomé de pollo desgrasado, sin leche)
- Sorpresa de queso y coliflor (1/2 tza de hongos y coliflor, 100 gr de queso panela, 1 tza de granos de elote) cocinar al vapor
- 6 Galletas integrales
- 1 reb de aguacate
- 2 Piezas de naranja

Colacion vespertina

- 2 Rac frutas
- 1 Rac lacteos
- 1 Rac cereal
- 1 taza de leche
- 1 reb pan tostado
- 1 Pieza de manzana

Cena

- 1 Rac aoa
- 1 Rac cereales
- 1 Rac fruta
- 1 Rac verdura
- 1 Rac grasa
- ½ Sandwich de pollo guisado (1 rebanada de pan integral de caja, 1 reb de aguacate, ¼ de pechuga deshebrada guisada con jitomate y cebolla, 1 tza de germinado de alfalfa y espinacas)
- 1 Tza de té sin azúcar

Menu 1800 kcal. Bajo contenido de grasa

Distribucion (%)	% Cho's simples	Fibra (gr)	Grasa (gr)	Sodio (mg)
60/20/20	10	30.4	27.9	965

Equivalentes

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 2 Rac verdura

Desayuno

- 1 Taza de leche descremada
- Sandwich de ensalada rusa
- 2 Rebanadas de pan integral, 1/4 de pechuga de pollo dehebrada, 3 cucharadas de chicharos cocidos, 1/2 taza de zanahoria cocida y picada)

Colacion matutina

- 1 Rac lacteos
 - 1 Rac cereales
 - 1 Rac fruta
- 1/2 Taza de yogurt natural
 - 3 Galletas integrales
 - 1/2 Pieza de pera

Comida

- 2 Rac aoa
 - 3 Rac cereales
 - 1 Rac fruta
 - 3 Rac verdura
 - 1 Rac grasa
- Lasagna de berenjena
 - 1/2 Tza de berenjena, 60 gr de lasagna cocida, 100 gr de queso panela, cebolla y cilantro picados)
 - Medallones de res
 - 120 Gr de carne de res, cebolla y ajo, puré de tomate y chile chipotle al gusto)
 - Ensalada de zanahoria (1 taza de zanahoria cocida cortada en rodajas, 1/2 tallo de apio cocido, perejil y 1 cdtita de vinagre balsámico)
 - 2 Tostadas horneadas
 - 2 reb de aguacate

Colacion vespertina

- 2 Rac frutas
 - 1 Rac lacteos
 - 1 Rac cereal
- fruta con yogurt
 - 1 Taza de papaya picada y 1/2 taza de melón picado
 - 1 Taza de yogurt natural
 - 3 Cdas de amaranto tostado

Cena

- 1 Rac aoa
 - 1 Rac cereales
 - 1 Rac fruta
 - 1 Rac verdura
 - 1 Rac grasa
- pan con queso cottage (2 reb de pan integral, 1/2 tza de queso cottage)
 - Hongos salteados (1 tza de champiñones, cebolla, chile serrano, ajo, sal y 1 reb de aguacate)
 - 1 Pieza de manzana

Menu 1800 kcal. Bajo contenido de grasa

Distribucion (%)	% Cho's simples	Fibra (gr)	Grasa (gr)	Sodio (mg)
60/20/20	10	46.2	29	868

Equivalentes

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 2 Rac verdura

Desayuno

- 1 Taza de leche descremada
- Omelet de champiñones (2 claras de huevo, 1 taza de champiñones cocidos, ¼ de cebolla picada)
- 2 Rebanadas de pan integral

Colacion matutina

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac cereales
- 1 Rac fruta
- 1 Taza de yogurt natural
- 1 Rebanada de pan tostado
- 1 Pieza de manzana

Comida

- 2 Rac aoa
- 3 Rac cereales
- 1 Rac fruta
- 3 Rac verdura
- 1 Rac grasa
- Sopa de poro (1/2 tza de sopa de poro licuada con consomé de pollo descremado al gusto, 5 galletas para sopa)
- Sardina entomatada (1 lata de sardinas con jitomate, 1 papa mediana en cubos, ½ tza de calabacitas al vapor, pure de tomate)
- 2 Tostadas horneadas
- 2 Cdas de guacamole
- 1 Pieza de mandarina

Colacion vespertina

- 2 Rac frutas
- 1 Rac lacteos
- 1 Rac cereal
- 2 piezas de manzana
- ½ Taza de yogurt natural
- 1 Rebanada de pan tostado

Cena

- 1 Rac aoa
- 1 Rac cereales
- 1 Rac fruta
- 1 Rac verdura
- 1 Rac grasa
- Quesadilla de queso (1 tortilla de maíz, 1 rebanada de queso panela, jitomate, cebolla y lechuga)
- 2 Rebanadas de aguacate
- 1 Taza de papaya

Menu 1800 kcal. Bajo contenido de grasa

Distribucion (%)	% Cho's simples	Fibra (gr)	Grasa (gr)	Sodio (mg)
60/20/20	10	35	28.2	1001

Equivalentes

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 2 Rac verdura

Desayuno

- Surimi con verdura (1 barra de surimi de cangrejo, 1/2 tza de jitomate, apio, champiñones y pimiento, y 1 reb de aguacate)
- 2 Tostadas horneadas
- 1 Taza de leche descremada

Colacion matutina

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac cereales
- 1 Rac fruta
- 1/2 Taza de yogurt natural
- 3 Galletas integrales
- Perón (1 pza)

Comida

- 2 Rac aoa
- 3 Rac cereales
- 1 Rac fruta
- 3 Rac verdura
- 1 Rac grasa
- Espagueti blanco integral (1 de taza de espagueti, aldente, ajo y cebolla)
- Pollo con hierbas finas (2 muslos de pollo sin piel, perejil, laurel, pimienta, ajo y cebolla para sazonar)
- 1 Tortilla de maíz
- Gelatina light (1 tza)

Colacion vespertina

- 2 Rac frutas
- 1 Rac lacteos
- 1 Rac cereal
- postre de frutas (1 taza de fresas rebanadas, 1/2 pieza de manzana en rodajas, 4 rebanadas delgadas de mango)
- 1/2 taza de yogurt natural
- 3 Galletas integrales

Cena

- 1 Rac aoa
- 1 Rac cereales
- 1 Rac fruta
- 1 Rac verdura
- 1 Rac grasa
- Ensalada de tofu (1/2 taza de jitomate en rodajas, 1 taza de lechuga, 1 taza de gajos de toronja, 50 gr. De tofu, 2 cdas de ajonjolí tostado, 1 cdita de aceite de oliva)
- 2 Galletas integrales

Menu 1600 kcal. Elevado contenido de fibra

Distribucion (%)	% Cho's simples	Fibra (gr)	Grasa (gr)	Sodio (mg)
60/20/20	8.5	61.8	19	765.1

Equivalentes

1 Rac aoa
 2 Rac cereales
 2 Rac verdura
 1 Rac lacteos
 481 Kcals.

Desayuno

- Ensalada de surimi
- (3/4 De barra de surimi, 1/2 taza de zanahoria rallada, 1/2 taza de col rallada, 1/2 taza de jocoque)
- 3 Galletas integrales
- 1 Taza de te

Colacion matutina

1 Rac cereales
 2 Rac fruta
 1 Rac lacteos

- Fruta con salvado (1 taza de fresa rabanada, 1/2 taza de manzana picada, 1/3 de amaranto tostado, 1/2 taza de yogurt natural)

Comida

2 Rac aoa
 2 Rac cereales
 3 Rac verdura
 1 Rac grasa
 1 Rac fruta

- Sopa de poro (1/2 tza de poro picado cocido, cebolla, caldillo de jitomate al gusto, 1/2 pza de papa)
- Falda de res enchipotlada (80 gr. De falda de res, cebolla y chile chipotle al gusto)
- Ensalada (1/2 tza de apio, 1 taza de pepino y 1/2 taza de acelgas)
- 2 Tostadas horneadas
- 1 Taza de puré de mango

Cena

1 Rac lacteos
 2 Rac fruta
 1 Rac cereales

- Licuado de fresa (1 tza de leche descremada, 1 taza de fresa)
- 3 Galletas integrales
- Ensalada (1 taza de la preparación de la ensalada de la comida)
- 2/3 Tza de papaya

Menú 1600 kcal. Semana 4_5

Distribucion (%)	% Cho's simples	Fibra (gr)	Grasa (gr)	Sodio (mg)
60/20/20	8.5	51.6	18	477.6

Equivalentes

2 Rac verdura

1 Rac aoa

1 Rac cereales

1 Rac lacteos

Desayuno

Calabazas gratinadas

- 2 Calabazas redondas al horno, rellenas de

- 40 Gr de queso panela

3 Galletas integrales

 $\frac{1}{2}$ Taza de yogurt natural

1 Tza de café negro o té sin azúcar

Colacion matutina

2 Rac cereales

2 Rac fruta

- $\frac{1}{2}$ Tza de cereal integral

- 2 Pzas de guayaba

Comida

1 Rac verdura

sopa de brócoli

- $\frac{1}{2}$ Tza de brócoli cocido

2 Rac aoa

Pollo almadrado - Caldillo de jitomate

1 Rac grasa

- 1 Filete de pechuga de pollo sin piel

- 2 Cdas de almendras

- Ajo y cebolla

2 Rac verdura

Ensalada de coliflor ($\frac{1}{2}$ tza de coliflor cocida, 1 taza de espinacas picadas)

2 Rac cereales

2 Tostadas horneadas

1 Rac fruta

3 Pzas de guayaba

Cena

2 Rac fruta

Manzana con yogurt

1 Rac lacteos

- 1 Pieza de manzana picada en cuadritos

1 Rac cereales

- 1 Tza de yogurt natural

- 3 Galletas integrales

- 1 Tza de te o café

Menú 1600 kcal. Semana 5_4

Distribucion (%)	% Cho's simples	Fibra (gr)	Grasa (gr)	Sodio (mg)
60/20/20	8.5	46.5	22	652.9

Equivalentes

1 Rac aoa
 2 Rac cereales
 2 Rac verdura
 1 Rac lacteos
 481 Kcal.

Desayuno

- Sandwich de queso con germen de soya (2 reb de pan integral, 40 gr de queso panela, 1/3 tza de germen de soya)
- 1 Tza de café negro o té sin azúcar
- 1/2 Taza de yogurt natural

Colacion matutina

- 1 Rac cereales
 2 Rac fruta
 1 Rac lacteos
- Cóctel de fruta con yogurt (1 taza de papaya, ½ taza de melón, 1/3 de taza de fresas rebanadas, ½ taza de yogurt natural)
 - 1 Rebanada de pan tostado integral

Comida

- 2 Rac aoa
 2 Rac cereales
 3 Rac verdura
 1 Rac grasa
 1 Rac fruta
- Sopa crema de papa con apio (1 papa cocida, ½ tza de apio picado)
 - Poblano relleno de picadillo (1 chile poblano, 100gr de carne molida, con cebolla, jitomate)
 - Chayotes al horno (1 taza de chayotes, ½ taza de cebolla rebanada y orégano al gusto)
 - 1 Tostada de maíz horneada
 - 1 Taza de gajos de naranja

Cena

- 1 Rac lacteos
 2 Rac fruta
 1 Rac cereales
- Licuado de fruta (1 taza de leche descremada, 1 taza de papaya picada)
 - 1 Rebanada de pan tostado
 - 1 Pza de manzana

Menu 1600 kcal. Bajo contenido de sodio

Distribucion (%)	% Cho's simples	Fibra (gr)	Grasa (gr)	Sodio (mg)
60/20/20	8.5	48	26.8	530.1

Equivalentes

- 1 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 2 Rac verdura
- 1 Rac lacteos
- 481 Kcals.

Desayuno

- Hojaldre de espinacas con queso (50 gr de hojaldre integral, 40 gr de queso panela, 1/2 tza de espinacas)
- Ensalada de pepinos com limón (1 tza de pepinos)
- 1 Taza de yogurt natural

Colacion matutina

- 1 Rac cereales
- 2 Rac fruta
- 1 Rac lacteos
- Cereal con leche 1/2 taza de cereal integral, 1 taza de leche descremada, 1/2 pza de platano)
- 1 Pza de manzana

Comida

- 2 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 3 Rac verdura
- 1 Rac grasa
- 1 Rac fruta
- Sopa de apio con coliflor (1 taza de coliflor, 1/4 de taza de apio, cocinado con caldillo de jitomate)
- Jitomates rellenos de queso (2 jitomates de bola, 50 gr de queso panela, 1/2 tza de queso cottage, 1 reb de aguacate para adornar, orégano y cilantro al gusto)
- 2 Tostadas horneadas
- 3 Guayabas

Cena

- 1 Rac lacteos
- 2 Rac fruta
- 1 Rac cereales
- Yogurt con fruta (1 taza de yogurt natural, 1/2 pza de mango)
- 1 Tza de té sin azúcar

Menu 1600 kcal. Bajo contenido de sodio

Distribucion (%)	% Cho's simples	Fibra (gr)	Grasa (gr)	Sodio (mg)
60/20/20	8.5	32.3	26.58	598.8

Equivalentes

- 1 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 2 Rac verdura
- 1 Rac lacteos
- 481 Kcals.

Desayuno

- Molletes integrales (2 rebanadas de pan de salvado, 1 reb de aguate, 1/2 taza de pico de gallo)
- 1 Taza de té sin azúcar
- 1/2 Taza de yogurt natural

Colacion matutina

- 1 Rac cereales
- 2 Rac fruta
- 1 Rac lacteos
- Pan con jocoque (1 rebanada de pan tostado, 1/4 de taza de jocoque, 1/2 taza de kiwi rebanado)
- 1/2 Pza de mango

Comida

- 2 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 3 Rac verdura
- 1 Rac grasa
- 1 Rac fruta
- Sopa juliana (1/2 tza de zanahoria, acelgas, apio y 1/2 pza de papa)
- Tallarines con pescado (1/2 tza de tallarines cocidos, 100 gr de pescado cocido, 1 cdita aceite de olivo)
- Ensalada de espárragos (1/2 tza de espárragos cocidos con papicra)
- 1/2 Pza de bolillo integral sin migajón
- 1 Pieza de manzana

Cena

- 1 Rac lacteos
- 2 Rac fruta
- 1 Rac cereales
- Cereal con leche (1 tza de leche descremada, 1 tza de cereal integral, 1 taza de fresas rebanadas)
- 1 Tza de té sin azúcar

Menu 1600 kcal. Bajo contenido de sodio

Distribucion (%)	% Cho's simples	Fibra (gr)	Grasa (gr)	Sodio (mg)
60/20/20	8.5	42.26	29.38	580.9

Equivalentes

- 1 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 2 Rac verdura
- 1 Rac lacteos
- 481 Kcals.

Desayuno

- Crepa de cuitlacoche y queso (1 tortilla de harina integral, ½ tza de cuitlacoche, 50 gr de queso panela, 1 reb de aguacate)
- 1 Tza de café o té sin azúcar
- 1 Rebanada de pan tostado
- 1/2 Taza de yogurt natural

Colacion matutina

- 1 Rac cereales
- 2 Rac fruta
- 1 Rac lacteos
- Crepa de fruta (1 tortilla de arina, ½ taza de fresas rebanadas finamente, ½ taza de zarzamoras machacadas, ½ taza de jocoque)

Comida

- 2 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 3 Rac verdura
- 1 Rac grasa
- 1 Rac fruta
- Coditos con queso (1 tza de coditos cocidos, 4 cdas de queso panela, jitomate molido con ajo y cebolla, 1 cda de aceite de canola)
- Pimientos rellenos de atún (1 pimiento rojo, ½ lata de atún en agua)
- 2 Tostadas horneadas
- 1 Taza de papaya picada

Cena

- 1 Rac lacteos
- 2 Rac fruta
- 1 Rac cereales
- Mouse de mango (1/2 taza de yogurt natural, 1 pieza de mango, 1 cdita de vainilla)
- 1 Rebanada de pan tostado

Menu 1600 kcal. Bajo contenido de grasa

Distribucion (%)	% Cho's simples	Fibra (gr)	Grasa (gr)	Sodio (mg)
60/20/20	8.5	42.8	15.98	1018

Equivalentes

- 1 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 2 Rac verdura
- 1 Rac lacteos
- 481 Kcals.

Desayuno

- Rollitos de jamón y acelgas (2 reb de jamón de pavo, ½ tza de acelgas cocidas con cebolla)
- 1 reb pan tostado
- 1 Tza de café negro o té sin azúcar
- 1/2 Taza de yogurt natural

Colacion matutina

- 1 Rac cereales
- 2 Rac fruta
- 1 Rac lacteos
- Pan con jocoque (1 reb pan tostado, 2 cdas de jocoque, 2 cdas de fresas rabanadas)
- ½ Pza de manzana

Comida

- 2 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 3 Rac verdura
- 1 Rac grasa
- 1 Rac fruta
- Espaguete blanco (1/2 taza de espaguete cocido, 2 reb de jamón, ½ tallo de apio, perejil y cebolla al gusto)
- Pollo en escabeche (½ pza de pechuga de pollo sin piel, ½ tza de zanahorias rebanadas y cebolla, 2 cdas de vinagre blanco y orégano)
- Ensalada (1/2 tza de lechuga romana con jitomate, sal y limón)
- 1 Tostada horneada
- 1 Pza de manzana

Cena

- 1 Rac lacteos
- 2 Rac fruta
- 1 Rac cereales
- Cóctel de frutas con yogurt
- 1Tza de fruta de temporada,
- ½ Taza de yogurt
- 1 Reb de pan tostado

Menu 1600 kcal. Bajo contenido de grasa

Distribucion (%)	% Cho's simples	Fibra (gr)	Grasa (gr)	Sodio (mg)
60/20/20	8.5	42.8	12.7	851

Equivalentes

- 1 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 2 Rac verdura
- 1 Rac lacteos
- 481 Kcals.

Desayuno

- Chayotes horneados con jamón (1 tza de chayotes cocidos, 2 reb de jamón de pavo, ½ rabanada de queso panela)
- 1 Reb de pan tostado
- 1 Tza de leche descremada

Colacion matutina

- 1 Rac cereales
- 2 Rac fruta
- 1 Rac lacteos
- 3 Galletas integrales
- 1 Manzana
- ½ Taza de yogurt natural

Comida

- 2 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 3 Rac verdura
- 1 Rac grasa
- 1 Rac fruta
- Sopa de espinacas (½ tza de espinacas)
- Caldillo de jitomate, 1 filete de pescado
- Pescado a la naranja (100 gr. 1/2 taza de jugo de naranja, cebolla y sal al gusto)
- Acelgas con brócoli (½ tza de acelgas, 1 taza de brócoli cocido)
- 2 Tostadas horneadas
- ½ Taza de fresas rebanadas

Cena

- 1 Rac lacteos
- 2 Rac fruta
- 1 Rac cereales
- Pan tostado 2 reb
- 1/2 Pieza de pera
- 1 Taza de yogurt natural

Menu 1600 kcal. Bajo contenido de grasa

Distribucion (%)	% Cho's simples	Fibra (gr)	Grasa (gr)	Sodio (mg)
60/20/20	8.5	47.7	19.2	674.5

Equivalentes

- 1 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 2 Rac verdura
- 1 Rac lacteos
- 481 Kcals.

Desayuno

- Tostadas de cazón (2 tostadas horneadas, 40 gr. De cazón cocido, ½ tza de cebolla, jitomate, ajo y chile verde)
- 1 Tza de café negro o té sin azúcar
- 1/2 Taza yogurt

Colacion matutina

- 1 Rac cereales
- 2 Rac fruta
- 1 Rac lacteos
- Batido de fruta (1 taza de fresas, 1/2 taza de yogurt natural)
- 1 Rebanada de pan tostado

Comida

- 2 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 3 Rac verdura
- 1 Rac grasa
- 1 Rac fruta
- Sopa de calabacitas a la mexicana (½ tza de calabacitas cocidas, jitomate y cebolla picada al gusto)
- Albondigas de soya en salsa verde (40 gr de soya texturizada, 100 gr de carne molida de res, ½ papa en cuadritos, salsa averde al gusto)
- Ensalada de berros (½ tza de berros, jitomate, sal y limón)
- 1 Tostada honeada de maíz
- ½ Pza de pera

Cena

- 1 Rac lacteos
- 2 Rac fruta
- 1 Rac cereales
- Galletas con jocoque (6 galletas integrales, ½ tza de jocoque)
- 1 Taza de papaya con ½ pza de pera rebanada

Menu 1400 kcal. Elevado contenido de fibra

Distribucion (%)	% Cho's simples	Fibra (gr)	Sodio (mg)
60/20/20	8.5	57.4	795.5

Equivalentes

- 1 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 1 Rac verdura

Desayuno

- Tostadas de pollo (2 tostadas de maíz horneadas, ½ tza de nopales cocidos, 30gr de pollo deshebrado
- 1Tza de té sin azúcar

Colacion matutina

- 1 Rac lacteos
- 2 Rac fruta
- 1 Taza de yogurt natural
- 2 Tzas de melón

Comida

- 2 Rac aoa
- 3 Rac cereales
- 3 Rac verdura
- 1 Rac grasa
- 1 Rac fruta
- Espaguete verde (½ tza de espaguete cocido, chile poblano sazonado al gusto)
- Pescado a la vizcaína (80 gr. De pescado, 6 aceitunas, 4 pzas de papa cambray y chile al gusto)
- Ensalada de verdura (½ tza de betabel rallado ½ taza de trocitos de chayote)
- 2 Tostadas de maíz horneadas
- 1 Pza de manzana

Cena

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac fruta
- 2 Rac cereales
- Cereal con leche y fruta (1 tza de cereal integral, 1 tza de leche descremada, ½ pza de plátano)
- 1 Tza de té sin azúcar

Menu 1400 kcal. Elevado contenido de fibra

Distribucion (%)	% Cho's simples	Fibra (gr)	Sodio (mg)
60/20/20	8.5	53.66	889.5

Equivalentes

- 1 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 1 Rac verdura

Desayuno

- Rollitos de jamón (2 reb de jamón de pavo, ½ tza de puré de papa)
- Ensalada (1/2 tza de calabazas cocidas)
- 1 Tza de café negro o té sin azúcar

Colacion matutina

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac fruta
- 1 Taza de yogurt natural
- 1 Tza de papaya amarilla

Comida

- 2 Rac aoa
- 3 Rac cereales
- 3 Rac verdura
- (1/2 tza de espinacas cocidas y cebolla)
- Brochetas de pollo (½ pechuga en cuadros, ½ tza de pimiento rojo, pimiento verde y 3 pzas de cebolla cambray, 4 piezas de jitomate cherry)
- Arroz rojo (1/3 tza)
- 2 Tostadas de maíz horneadas

Cena

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac fruta
- 2 Rac cereales
- 1 Rac grasa
- Tostadas con guacamole (2 tostada horneadas de maíz, 2 cdas de guacamole)
- Yogurt con fruta (1/2 taza de yogurt natural, ½ pza de plátano)

Menu 1400 kcal. Elevado contenido de fibra

Distribucion (%)	% Cho's simples	Fibra (gr)	Sodio (mg)
60/20/20	8.5	67.9	717.5

Equivalentes

- 1 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 2 Rac verdura
- 1 Rac grasa

Desayuno

- Dobladitas de queso (2 tortillas sin freír, 1 ½ cda de requesón, 1 reb de aguacate)
- Cóctel verde (1 tza de espinacas, berros, acelgas, calabacitas con limón, y sal al gusto)
- 1 Tza de té sin azúcar

Colacion matutina

- 1 Rac fruta
 - 1 Lacteo
- Fruta con jocoque
 - ¾ De taza de jocoque
 - 1 Taza de fresas

Comida

- 2 Rac aoa
 - 3 Rac cereales
 - 2 Rac verdura
 - 1 Rac grasa
- Sopa de verduras con tapioca (½ tza de chayote cocido y calabacitas, 2 cdas de tapioca, ajo y sal)
 - Puntas poblanas de pollo (½ pza de pechuga de pollo en cuadritos, tiritas de chile poblano, ½ taza de granos de elote y sal al gusto)
 - 2 Tostadas con guacamole

Cena

- 1 Rac lacteos
 - 1 Rac fruta
 - 2 Rac cereales
- Avena con leche (2/3 tza de avena tostada sin azúcar, 1 tza de leche descremada)
 - 2 Pzas de guayaba

Menu 1400 kcal. Bajo contenido de sodio

Distribucion (%)	% Cho's simples	Fibra (gr)	Sodio (mg)
60/20/20	8.5	53	547

Equivalentes

- 1 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 1 Rac verdura

Desayuno

- Rollitos de lechuga con queso (2 hojas de lechuga, 2 reb de queso panela)
- 1 Reb de pan tostado
- 1 Tza de café negro o té sin azúcar

Colacion matutina

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac fruta
- 1/2 Taza de yogurt natural
- Lima (4 pzas)

Comida

- 2 Rac aoa
- 2 Rac cereal
- 1 Leguminosa
- 3 Rac verdura
- 1 Rac grasa
- Espagueti a la boloñesa (1/2 tza de espagueti integral cocido, 50 gr de molida de res, puré de jitomate)
- Tinga de soya (20 gr de soya texturizada, 50 gr de pollo, con cebolla, caldillo de jitomate con chipotle al gusto)
- 1 Tostada horneada
- Calabazas al vapor (1 tza) y 1/2 taza de brocoli

Cena

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac fruta
- 2 Rac cereales
- Yogurt con amaranto (1/2 tza de yogurt descremado, y 1/3 tza de amaranto)
- 1 Reb de pan de caja integral
- Frambuesa (1 taza)

Menu 1400 kcal. Bajo contenido de sodio

Distribucion (%)	% Cho's simples	Fibra (gr)	Sodio (mg)
60/20/20	8.5	37.8	654

Equivalentes

- 1 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 1 Rac verdura

Desayuno

- Chayotes con queso (40 gr. De queso panela, ½ tza de chayotes cocidos)
- 2 Reb de pan de centeno
- 1 Tza de café negro o té sin azúcar

Colacion matutina

- 1 Rac lacteos
- 2 Rac fruta
- 1 Taza de yogurt natural
- 1 Taza de gajos de naranja

Comida

- 2 Rac aoa
- 3 Rac cereales
- 3 Rac verdura
- 2 Rac grasa
- 1 Rac fruta
- Crema de calabaza (1/3 de taza de calabaza cocida, cebolla)
- Papa al horno (papa cocida, 40 gr de queso panela, 1 cda de margarina)
- Lomo en salsa agridulce (80 gr de lomo de res, 2 cdas de puré de manzana)
- 1 Pza de tostada horneada
- Ensalada de lechuga y jitomate con 1/3 pza de aguacate

Cena

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac fruta
- 2 Rac cereales
- Crepa de jocoque (1 tortilla de harina integral, ¾ taza de jocoque)
- 2/3 Tza de papaya

Menu 1400 kcal. Bajo contenido de sodio

Distribucion (%)	% Cho's simples	Fibra (gr)	Sodio (mg)
60/20/20	8.5	40	759.6

Equivalentes

- 1 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 2 Rac verdura
- 2 Rac grasa

Desayuno

- Omelet poblano (2 claras de huevo, chile poblano, cebolla, 1 cdita de aceite de canola)
- 2 Tostadas horneadas
- Ensalada de lechuga (1 tza de lechuga, 1 pza de jitomate 4 pzas de papa cambray)
- 1 Tza de café negro o té sin azúcar

Colacion matutina

- 1 Rac lacteos
- 2 Rac fruta
- 1 Taza de yogurt natural
- 2 Tza de fresas

Comida

- 2 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 2 Rac verdura
- 1 Rac leg
- 1 Rac grasa
- Sopa de acelgas (1/2 tza)
- Arroz al vapor (1/3 tza)
- Ceviche de soya (20 gr de soya texturizada, 1/2 de lata de atún en agua, jitomate, cebolla, cilantro y 2 cdas de puré de tomate, 1/3 pza de aguacate)
- 3 Galletas saladas

Cena

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac fruta
- 2 Rac cereales
- 1 reb de pan tostado
- Postre de manzana (1 manzana picada, 1/2 tza de yogurt bajo en grasa)

Menu 1400 kcal. Bajo contenido de grasa

Distribucion (%)	% Cho's simples	Fibra (gr)	Grasa (gr)
60/20/20	8.5	48	20.0

Equivalentes

- 1 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 1 Rac leguminosas de queso panela, 1 reb de jamón bajo en sodio)
- 1 Rac verdura
- 1 Rac fruta

Desayuno

- Molletes integrales de jamón (2 reb delgadas de pan de salvado, 1/3 tza de frijoles, salsa pico de gallo, 40 gr.
- 1/2 Pza de pera
- 1 Tza de café negro o té sin azúcar

Colacion matutina

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac fruta
- 1/2 Taza de yogurt natural
- 3 Guayabas

Comida

- 2 Rac aoa
- 3 Rac cereales
- 3 Rac verdura
- 1 Rac de fruta
- Arroz canario (1/3 tza de arroz cocido, 1/2 tza de elote amarillo)
- Caldo tlalpeño (100 gr de carne de res, 1/2 tza de chayote, calabazas, zanahoria y chile al gusto)
- Ensalada de pepinos con limón (1/2 tza)
- 1 Tostada horneada de maíz
- 2 Pzas de naranja

Cena

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac fruta
- 1 Rac cereales
- 1 Rac grasa
- Licuado de nuez (1tza de leche descremada, 2 cdas de nuez)
- 1 Rebanada de pan tostado
- 15 Pzas de uvas

Menu 1400 kcal. Bajo contenido de grasa

Distribucion (%)	% Cho's simples	Fibra (gr)	Grasa (gr)
60/20/20	8.5	34.6	25.0

Equivalentes

- 1 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 1 Rac verdura

Desayuno

- Pan con queso cottage (2 reb de pan integral, 1/2 tza de queso cottage)
- Ensalada (1 tza de lechuga y pepinos)
- 1/2 Tza de café negro o té sin azúcar

Colacion matutina

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac fruta
- 1 Taza de yogurt natural
- 20 Pzas de uvas

Comida

- 2 Rac aoa
- 3 Rac cereales
- 3 Rac verdura
- 1 Rac fruta
- Espagueti (½ tza)
- Pollo con champiñones (1/2 pza de pechuga sin piel, ½ tza de champiñones)
- 2 Tostadas horneadas
- ½ Pza de pera

Cena

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac fruta
- 2 Rac cereales
- 1 Rac grasa
- 1 Tza de melón valenciano
- Yogurt descremado (1/2 tza)
- Amaranto 1/3 tza
- Nuez picada 1 ½ cdas

Menu 1400 kcal. Bajo contenido de grasa

Distribucion (%)	% Cho's simples	Fibra (gr)	Grasa (gr)
60/20/20	8.5	43	28.7

Equivalentes

- 1 Rac aoa
- 2 Rac cereales
- 1 Rac verdura

Desayuno

- Baguet con queso y jamón (1 baguet pequeño de ajo sin migajón, 1 reb de jamón de pavo, 1 reb de queso de cabra, lechuga, jitomate, cebolla y chile al gusto)
- 1 Tza de té sin azúcar

Colacion matutina

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac fruta
- 1 Taza de yogurt
- ¾ De tza de zarzamoras

Comida

- 2 Rac aoa
- 3 Rac cereales
- 1 Rac verdura
- 1 Rac grasa
- Sopa maravilla (½ tza de pasta, ½ tza de apio y zanahoria)
- Pescado a la margarina (80 gr. De pescado, 1 cda de margarina, jitomate y cebolla picado, ajo al gusto)
- 1/3 De taza de puré de papa
- 1 Tostada horneada

Cena

- 1 Rac lacteos
- 1 Rac fruta
- 2 Rac cereales
- Licuado de avena sin azúcar (1/3 tza de avena cocida, 1 tza de leche descremada, ½ pza de plátano)
- 3 Galletas integrales

En agosto del 2009 se terminaron
de imprimir 10,000 ejemplares de
*Dislipidemias: epidemiología, evaluación,
adherencia y tratamiento*

