

II. Guía de Tratamiento Farmacológico de Dislipidemias para el primer nivel de atención

SECRETARÍA DE SALUD

Dra. Mercedes Juan López
Secretaria de Salud

Dr. Pablo Kuri Morales
Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud

Dr. Luis Rubén Durán Fontes
Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud

Lic. Marcela Velasco González
Subsecretaria de Administración

Dr. Guillermo M. Ruiz Palacios y Santos
Titular de la Comisión Coordinadora de los Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad

Lic. Mikel Andoni Arriola Peñalosa
Comisionado Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios

Dr. Gabriel Jaime O'shea Cuevas
Comisionado Nacional de Protección Social en Salud

Dr. Jesús Felipe González Roldán
Director General del Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades

Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades Programa de Salud en el Adulto y en el Anciano, Secretaría de Salud.

Con la colaboración de representantes: Clínica de Prevención del Riesgo Coronario, Sociedad Mexicana de Cardiología Preventiva, Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis y sus complicaciones, Hospital General de México, Instituto Mexicano del Seguro Social, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Colegio Nacional de Especialistas en Medicina Integrada, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

COLABORADORES:

Dra. Gabriela Raquel Ortiz Solís	Directora del Programa de Salud en el Adulto y en el Anciano
Dra. Juana Inés de la Cruz Morales García	Subdirectora de Enfermedades Crónico Degenerativas
Lic. Enf. Gerardo Camacho Manrique	Personal Adscrito del Programa de Salud en el Adulto y en el Anciano
Dra. Liliana Vega Pérez	Personal Adscrito del Programa de Salud en el Adulto y en el Anciano
Dr. Henry Pérez Reyes	Personal Adscrito del Programa de Salud en el Adulto y en el Anciano
Lic. Erika A. Larrañaga Goycochea	Personal Adscrito del Programa de Salud en el Adulto y en el Anciano

Participaron en la corrección de este Manual: Dr. Héctor Hernández y Hernández, Dr. Carlos Fernández Barros, Dr. Enrique Morales, Dr. Juan Parceró, Dr. Arturo Guerra, Dr. César Rodríguez Gilabert, Dr. Ricardo Alvarado Ruiz, Dr. Francisco Javier Guerrero, Dr. Eduardo Meaney Mendiola, Dr. Enrique Gómez Álvarez.

www.medigraphic.org.mx

AUTORES Y REVISORES:

Luis Alcocer Díaz Barreiro	Titular de la Cátedra «Ignacio Chávez» Hospital General de México.
Antonio García de León Farías	Médico adscrito al Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades.

ÍNDICE

I.	Introducción	26
II.	¿A quién tratar?	26
III.	Pasos a seguir para selección del tratamiento	26
	Paso 1. Detección de la dislipidemia	26
	Paso 2. Cálculo de riesgo cardiovascular y concentraciones de lípidos deseados	26
	Paso 3. Inicio del tratamiento	26
	Paso 4. Tratamiento de la dislipidemia resistente	27
IV.	Metas de tratamiento	27
V.	Tratamiento no farmacológico	27
	Terapia conductual	27
	Cambios alimentarios	27
	Actividad física	28
VI.	Colesterol LDL y riesgo cardiovascular	28
VII.	Colesterol HDL bajo	30
VIII.	Tratamiento farmacológico	30
	Estatinas	30
	Fibratos (derivados del ácido fibríco)	30
	Inhibidor de la absorción del colesterol	31
	Niacina de liberación extendida	31
	Ácidos grasos omega-3	32
	Tratamiento combinado	32
IX.	Reglas para el empleo de los medicamentos para el tratamiento de las dislipidemias	32
	Primer paso. ¿En qué nivel de riesgo se encuentra el paciente?	32
	Segundo paso. ¿Qué tan lejano se encuentra de la meta, en lo que se refiere a la concentración de C-LDL inicial?	32
	Tercer paso. Si no se logrará la meta del C-LDL, intensificar la terapia con medicamentos o interconsultar con un especialista	32
X.	Tratamiento farmacológico de las dislipidemias en prevención secundaria o en pacientes con riesgo alto y muy alto o con equivalente de enfermedad coronaria (diabetes, enfermedad cerebrovascular o periférica)	34
XI.	Aspectos diversos de las dislipidemias	35
XII.	Conclusiones	35
XIII.	Bibliografía	36

I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares, especialmente las que son resultado de aterosclerosis coronaria, son una prioridad en salud, su aumento se explica por la presencia de factores de riesgo en nuestra población, que son modificables (obesidad, sedentarismo, factores psicosociales, hipercolesterolemia, hipoalfalipoproteinemia, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y tabaquismo). Las enfermedades cardiovasculares como grupo son el principal motivo de carga global de enfermedad; y su prevención puede disminuir en forma importante la mortalidad general, aumentar la esperanza de vida y reducir el gasto en salud.

Esta guía es acorde con la Norma Oficial Mexicana «NOM-037-SSA2-2012, Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias». Busca ofrecer a los profesionales de la salud en el primer nivel de atención, una forma práctica y útil del tratamiento farmacológico y otras intervenciones, basadas en evidencias nacionales e internacionales.

II. ¿A QUIÉN TRATAR?

A toda persona que tenga concentraciones inadecuadas de lípidos en sangre y que requieran de acuerdo al riesgo cardiovascular disminución del colesterol total (CT), de la lipoproteína de colesterol de baja densidad (C-LDL) y de los triglicéridos (TG) y/o el aumento de la concentración de la lipoproteína de colesterol de alta densidad (C-HDL), para disminuir la mortalidad cardiovascular.

La razón del tratamiento farmacológico no es sólo la corrección del perfil de lípidos, sino la reducción del riesgo cardiovascular (RCV), para aumentar la expectativa y calidad de vida.

III. PASOS A SEGUIR PARA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

Paso 1. Detección de la dislipidemia

Objetivos

1. Detectar a los individuos con concentraciones alteradas de lípidos de acuerdo a su perfil de riesgo, y referirlos oportunamente para manejo médico.
2. Incrementar el interés en la población general por el conocimiento y la adopción de actitudes y prácticas constructivas hacia la disminución del riesgo cardiovascular.

3. Aprovechar la oportunidad de detección para brindar a los asistentes consejos sobre estilos de vida saludable.

A toda persona mayor de 20 años de edad, se le recomienda la medición del perfil de lípidos y cálculo de lipoproteínas (CT, C-HDL, C-LDL, C-No-HDL y TG) en sangre. Personas sin factores de riesgo cardiovascular, con medición de los lípidos en concentraciones recomendadas, se tendrá que repetir la detección cada cinco años. Personas con factores de riesgo o antecedentes familiares de trastornos de los lípidos, diabetes, hipertensión arterial o enfermedad cardiovascular manifiesta, se realizará con una periodicidad anual o bianual.

Recomendación importante

Para asegurar la validez, precisión y disminuir la variabilidad en la muestra sanguínea, antes de tomar la muestra, la persona en estudio deberá, permanecer sentada cinco minutos y con una aplicación de torniquete menor a un minuto. La medición de triglicéridos y el cálculo de C-LDL deberán realizarse con ayuno de 9 a 12 horas. No es útil si la persona ha sufrido en las últimas seis semanas alguna enfermedad intercurrente aguda, embarazo, cirugía o pérdida de peso. La medición de CT y C-HDL, pueden hacerse sin ayuno previo.

Paso 2. Cálculo del riesgo cardiovascular y concentraciones de lípidos deseados

El cálculo del riesgo global se basa en determinar los factores de riesgo y con ellos calcular en forma probabilística, la posibilidad para desarrollar un evento cardiovascular en un tiempo determinado, por lo general en los próximos 10 años o por el resto de la vida, así como el cálculo de la edad vascular, es necesario para conocer el tipo e intensidad de las estrategias y metas a seguir en pacientes sintomáticos y asintomáticos (*Cuadros I-IV* del resumen integrado de la NOM-037-SSA2-2012).

Paso 3. Inicio del tratamiento

Es conveniente controlar, reducir o eliminar otros factores de riesgo presentes, eliminar otra causa secundaria o identificar alguna primaria o genética.

Los cambios en el estilo de vida (alimentación correcta, actividad física, control de peso, dejar de fumar) son tratamiento de primera línea. La farmaco-

terapia debe iniciarse en la visita inicial en personas de riesgo alto y en aquellas en quienes los cambios en el estilo de vida no sean suficientemente efectivos y no alcancen en tres meses la meta del colesterol LDL.

Paso 4. Tratamiento de la dislipidemia resistente

Se hará referencia al segundo nivel de atención, cuando el médico de atención primaria encuentra que el tratamiento es ineficaz, en presencia de hipercolesterolemia grave (CT > 300 mg/dL) o se descubre un trastorno genético.

IV. METAS DE TRATAMIENTO

- Tabaquismo: abandono total.
- Hipertensión arterial: la cifra debe ser menor a 140/90 mmHg. Pacientes con diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular o renal, debe mantener cifras menores a 130/80 mmHg.
- Dislipidemia: el CT y el C-LDL, «cuanto más bajo mejor». En pacientes con riesgo bajo, la meta mínima es alcanzar concentraciones de C-LDL por debajo de 160 mg/dL, pacientes con riesgo intermedio < 130 mg/dL; en caso de existir alguna condición de riesgo que lo reclasifique como de alto riesgo (proteína C reactiva ≥ 3), la meta será C-LDL < 100 mg/dL. Para pacientes de alto riesgo se considera alcanzar ≤ 70 mg/dL. Si el paciente tiene hipertrigliceridemia mayor a 200 mg/dL, deberá cumplirse con las metas de C-No-HDL, que son iguales a las anteriores más 30 mg/dL. Otras metas a lograr son triglicéridos < 150 mg/dL y C-HDL > 40 mg/dL.
- Sedentarismo: al menos 30 minutos diarios de actividad física moderada.
- Diabetes mellitus: glicemia en ayuno entre 70 a 130 mg/dL, hemoglobina A1c menor a 7%.
- Sobrepeso: índice de masa corporal entre 18.5 y 24.9 kg/m² y perímetro abdominal menor a 90 cm en caso de los hombres y 80 cm en las mujeres.
- En pacientes de alto riesgo se sugiere el uso de ácido acetilsalicílico a dosis bajas (75-160 mg/día), excepto en los que esté contraindicado y represente un riesgo mayor de sangrado gastrointestinal.

V. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Terapia conductual

Es fundamental transmitir ánimo, apoyo y entendimiento a fin de optimizar el apego al programa. Otras

técnicas para modificar la conducta, incluye monitoreo personal (del consumo de alimentos y ejercicios) manejo del estrés (estrategias para sobrellevarlo, técnicas de relajación y farmacoterapia).

Cambios alimentarios

Hay que reducir la ingestión de grasas saturadas, grasas trans y colesterol, manteniendo una alimentación balanceada. (**Ver apéndices del resumen integrado de la NOM-037-SSA2-2012**).

Ácidos grasos

Se clasifican en saturados, monoinsaturados y poliinsaturados; y estos últimos en omega 3 y omega 6.

Ácidos grasos saturados

Se encuentran en alimentos de origen animal como carne de res, cerdo y pollo y productos lácteos. Por cada 1% de incremento en ácidos grasos saturados el colesterol del plasma aumenta 2.7 mg/dL. La ingesta de grasa saturada se correlaciona directamente con el riesgo cardiovascular.

Ácidos grasos monoinsaturados

Se encuentran en el aceite de oliva y canola, en el aguacate y el cacahuete. Disminuyen el C-LDL y los TG y elevan ligeramente el C-HDL. Por cada 1% de incremento en ácidos grasos monoinsaturados, el colesterol del plasma disminuye 1.3 mg/dL. Un plan con alto contenido de grasa monoinsaturada ha demostrado reducir efectivamente el RCV.

Ácidos grasos poliinsaturados (AGPI)

Poseen más de un doble enlace, hasta el primer doble enlace se clasifican en omega 3 y omega 6, no pueden ser sintetizados por las células humanas, deben ser consumidos en su totalidad en la dieta. Disminuyen el C-LDL, pero si llegan a representar más del 10% del Valor Calórico Total (VCT), se produce peroxidación, lo que conduce a aceleración de la aterogénesis y aumento en el riesgo de cáncer. Por cada 1% de incremento en AGPI, el colesterol del plasma disminuye 1.3 mg/dL.

Ácidos grasos poliinsaturados omega 3

Se encuentran en las carnes de pescados de aguas frías y en algunos aceites vegetales como el de canola. Disminuyen el Colesterol Total (CT), el C-LDL y los TG. Están contenidos en pescados (salmón, atún, bonito, jurel, sierra y mariscos) se denominan: ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). El consumo elevado de AGPI omega 3 reduce significativamente el riesgo de muerte con un efecto mayor sobre el riesgo de muerte súbita. También reducen la mortalidad en pacientes con infarto del miocardio.

Ácidos grasos poliinsaturados omega 6

Se encuentran en los aceites de maíz, soya y algodón, tienen un efecto neutro o muy ligeramente benéfico sobre el perfil de lípidos y el riesgo cardiovascular.

Ácidos grasos trans

Son AGPI que han cambiado la conformación de sus dobles enlaces como producto del calentamiento o la hidrogenación para convertir aceites (líquidos) en margarinas (semisólidos). Se encuentran en productos de repostería elaborados con margarinas industriales, en las comidas rápidas y la crema no láctea para el café. Por cada 2% de incremento de ácidos grasos trans se eleva el riesgo cardiovascular un 25%.

Colesterol dietario

El colesterol dietario eleva el colesterol sérico menos que las grasas saturadas.

Hidratos de carbono

Estimulan la síntesis hepática de VLDL y por tanto incrementan los TG. No se ha demostrado una relación entre la ingesta de hidratos de carbono y puntos finales cardiovasculares, pero su consumo debe restringirse en el paciente con hipertrigliceridemia.

Proteínas

La ingesta de proteína se correlaciona negativamente con el RCV.

Fibra

Especialmente la soluble, inhibe la absorción del colesterol dietario y las sales biliares e inhibe levemente la síntesis hepática del colesterol. El consumo de fibra, especialmente soluble; ha demostrado asociarse negativamente con el RCV.

En el *cuadro 1*, encontramos diversas opciones de dieta para reducir el C-LDL y con ello el riesgo cardiovascular.

Actividad física

Evaluación clínica antes de establecer un programa de actividad física

Tener especial cuidado en diabetes o hipertensión con más de 10 años de evolución y cuando están presentes otros factores de riesgo cardiovascular, complicaciones micro y macrovasculares, neuropatía autonómica o historia de hipoglucemias severas. En caso de duda debe ser referido(a) al segundo nivel para realizar una evaluación cardiológica.

En personas con diabetes descartar retinopatía proliferativa. No se recomienda ejercicio moderado a intenso en personas con albuminuria. Debe descartarse la presencia de puntos de apoyo incorrectos en los pies, hipotensión postural, taquicardia persistent-

te. Se recomienda caminata, natación, andar en bicicleta. No deberá recomendarse ejercicio sin autorización del especialista, en hipertensos descontrolados o cardiopatas sintomáticos.

Paciente con diabetes deberá portar una identificación al momento de realizar ejercicio y traer consigo alguna fuente de carbohidratos simples, para tratar rápidamente una hipoglucemia.

Personas con escasa actividad física o vida sedentaria se recomienda alcanzar al menos 30 minutos de ejercicio continuo la mayor parte de los días de la semana o bien incrementarlo en sus actividades diarias.

Es recomendable realizar la actividad física 3 a 5 veces por semana, comenzar con 10 minutos y aumentar progresivamente, hasta alcanzar 30 a 60 minutos por día.

VI. COLESTEROL LDL Y RIESGO CARDIOVASCULAR

La reducción del C-LDL disminuye la morbilidad y la mortalidad cardiovascular y retarda la progresión de placas ateroscleróticas. Por lo tanto uno de los objetivos primarios para disminuir el riesgo cardiovascular del paciente es disminuir el C-LDL, de forma secundaria disminuir el C-no-HDL y aumentar el C-HDL. Para obtener una reducción significativa de las complicaciones de la aterosclerosis, se requiere obtener por lo menos una reducción del 30% del C-LDL o 39 mg/dL en términos absolutos. Para que se registre una reducción de la placa aterosclerosa es necesario reducir más de 50% o 78 mg/dL el C-LDL. El beneficio absoluto del tratamiento en pacientes de mediano y alto riesgo depende de la reducción absoluta de las cifras del C-LDL y es independiente de sus concentraciones iniciales, de tal manera que se obtiene el mismo beneficio, por la misma disminución de cifras, tanto entre los que tienen muy alto el C-LDL, como entre los que lo tienen discretamente elevado. La disminución del riesgo depende del riesgo inicial del paciente.

La farmacoterapia inicial consta de dosis estándar de una estatina para reducir las concentraciones de C-LDL en por lo menos 30 a 40%. En pacientes en riesgo alto, para alcanzar un C-LDL < 70 mg/dL se requiere frecuentemente una reducción $\geq 50\%$. Si las concentraciones de C-LDL después de seis semanas permanecen por arriba de las metas, las opciones incluyen: 1. Intensificar el tratamiento con estatinas. 2. Intensificar el tratamiento con dieta, agregando fitoesteroles/fitoestanoles 2 g/día y aumentar el consumo de fibra soluble a 10-25 g/día. 3. Agregar ezetimiba o niacina. 4. Si están presentes triglicéridos altos o C-HDL bajo, agregar nia-

cina, un fibrato o aceite de pescado en presentaciones farmacéuticas a dosis elevadas o 5. Si el C-LDL ha disminuido en 30 a 40% y se encuentra cerca de la meta, considere mantener la dosis actual de la estatina.

La farmacoterapia puede ser especialmente eficaz si existe ≥ 1 factor de riesgo mayor (hipertensión grado 3, fumador crónico, antecedentes heredo familiares de enfermedad cardiovascular prematura). Los

Cuadro I. Opciones de dieta para reducir el C-LDL y el riesgo cardiovascular (ATP-III).

Medida	Declaración de evidencia*	Comentarios
Aumentar fibra viscosa	5 a 10 g/día de fibra viscosa disminuyen el C- LDL en ~5% (A2, B1)	El uso de fibra viscosa es una opción para acrecentar la reducción del C-LDL
Fitoestanoles/fitoesteroles	Consumos de 2 a 3 g/día de disminuyen el C-LDL en 6 a 15% (A2, B1)	Utilizar ésteres de fitoestanoles/fitoesteroles como suplemento es una opción terapéutica para acrecentar la reducción del C-LDL
Proteínas de soya	Alto consumo de proteínas de soya pueden causar pequeñas reducciones en el C-LDL, especialmente si sustituyen alimentos de origen animal (A2, C2)	Las fuentes de alimentos que contienen proteína de soya son aceptables como sustitutas de alimentos de origen animal que contienen grasas animales
Ácidos grasos poliinsaturados n-3 (omega-3)	Consumos altos de ácidos grasos n-3, pueden reducir el riesgo de eventos/ mortalidad coronarios (A2, C2)	Consumo alto de ácidos grasos n-3, como pescados, ricos en grasas o aceites vegetales son una opción para reducir el riesgo para cardiopatía isquémica (C1)
Ácido fólico y vitaminas B6 y B12	No se han realizado estudios aleatorios para demostrar si el consumo en la dieta o complementos vitamínicos, disminuirá el riesgo para CI	El ATP III avala la recomendación del Instituto de Medicina para el folato de la dieta (400 µg/día)
Antioxidante	Estudios clínicos no han demostrado que disminuyan el riesgo para CI (A2)	El Instituto de Medicina está recomendando vitamina C y E
Consumo moderado de alcohol	Su consumo moderado en adultos maduros o mayores puede reducir el riesgo para CI (C2). Los altos consumos producen múltiples efectos adversos (C1)	Debe limitarse a 2 bebidas al día para varones y 1 al día para mujeres. Una bebida se define como 150 mL de vino, 360 mL de cerveza, o 45 mL de whisky. (No debe recomendarse en personas que no beben alcohol)
Sodio, potasio, calcio y magnesio	El consumo más bajo de sal disminuye la presión arterial o evita su incremento	El ATP III apoya la recomendación del JNC7 de ≤ 2.4 g/día de sodio o 6 g/día de consumo de cloruro de sodio y consumo adecuado de potasio, calcio y magnesio de la dieta
Complementos herbales o botánicos	No hay estudios que corroboren el uso de complementos herbales y botánicos en la prevención o tratamiento de cardiopatías	El ATP III no los recomienda para reducir el riesgo de CI. Deberá preguntarse a los pacientes si utilizan dichos productos por las interacciones medicamentosas potenciales
Esquema para bajar de peso altos en proteína, altos en grasa total y altos en grasa saturada	Estas dietas no han demostrado en estudios controlados, reducir el peso en el largo plazo y su composición parece no ser propicia para la salud	Estos esquemas no están recomendados para bajar de peso en la práctica clínica

* Tipo de evidencia: A: estudios aleatorizados controlados (RCTs) importantes; B: RCTs más pequeños metanálisis de otros estudios clínicos; C: estudios observacionales y metabólicos; D: experiencias clínicas: solidez de la evidencia; 1: muy contundente; 2: moderadamente contundente; 3: tendencia contundente; De: ATP III. Circulation 2002; 106: 3145-3421.

pacientes difíciles de controlar deben ser enviados a un médico de segundo nivel de atención.

Las concentraciones iniciales de C-LDL, son tomadas en cuenta para caracterizar la magnitud de la reducción a realizar (brecha terapéutica), la que se calcula disminuyendo a las concentraciones actuales, la concentración por alcanzar y determinando así el porcentaje de C-LDL por reducir:

Brecha terapéutica (%) = C-LDL inicial-C-LDL por alcanzar /C-LDL inicial.

El tipo de estatina, dosis o combinación se escoge de acuerdo a la brecha terapéutica (*Cuadro II*).

VII. COLESTEROL HDL BAJO

Una concentración baja de C-HDL, definido como <40 mg/dL, es un importante factor pronóstico de riesgo para eventos cardiovasculares. Las causas incluyen hipertrigliceridemia, obesidad, sedentarismo, tabaquismo, dieta hipercalórica, diabetes mellitus tipo 2 o hiperglucemia crónica, fármacos (andrógenos, progestágenos, betabloqueadores no cardiosselectivos, tiazidas a dosis altas) y factores genéticos. Las intervenciones no farmacológicas que aumentan el C-HDL incluyen pérdida de peso, ejercicio y dejar de fumar (aumentan el C-HDL de 5 a 20%, 5 a 30% y 5% respectivamente).

Las dietas altas en ácidos grasos monoinsaturados y omega-3 también lo pueden aumentar. Sin embargo, el efecto de la dieta no es suficiente en la mayoría de los casos, el suplemento de 2 g diarios de omega 3, resultan en aumentos significativos. La meta primaria del tratamiento para personas con C-HDL bajo es alcanzar la meta del C-LDL. Una vez alcanzada esta meta, un porcentaje significativo de pacientes se encuentran todavía en riesgo (riesgo residual), en ellos se puede considerar dar farmacoterapia (la niacina es el fármaco más eficaz, incrementa las concentraciones en 15 a 33% de manera dependiente de la dosis, las estatinas lo aumentan entre un 5 y 15% y los fibratos entre un 10 a 35%).

La ingesta moderada de alcohol eleva moderadamente el C-HDL; sin embargo, no se justifica el consumo de alcohol por esta razón.

Cuadro II. Brecha terapéutica.

< 30%	Suelen ser suficientes dosis bajas de estatina
Entre 30 y 50%	Hay que iniciar con dosis medias de estatinas
Más de 50%	Iniciar con dosis máximas de estatinas o con la combinación ezetimiba/simvastatina

VIII. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Desempeña un papel decisivo en el tratamiento del riesgo cardiovascular: mejora el perfil de lípidos, retarda la progresión de la aterosclerosis, estabiliza las placas propensas a la ruptura, disminuye el riesgo de trombosis arterial y mejora el pronóstico cardiovascular.

Estatinas

También conocidas como inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa.

Mecanismo de acción: inhiben de manera competitiva la HMG-CoA reductasa, bloqueando la conversión de ésta en mevalonato, un paso decisivo temprano en la biosíntesis del colesterol hepático. Al reducir la producción de colesterol intracelular en el hígado, aumentan la actividad del receptor LDL hepático y facilitan la depuración de LDL de la circulación. Esto puede favorecer la estabilidad de la placa aumenta la síntesis de óxido nítrico endotelial, reduce los depósitos de lípidos extracelulares y macrófagos, reduce la inflamación neointimal, mantiene la integridad de la capa fibrosa y restablece las propiedades antitrombóticas y vasodilatadoras del endotelio disfuncional.

Efecto en los lípidos: ↓ C-LDL 18 - 55%, ↑ C-HDL 5-15% y ↓ TG 7-30%.

Administración: la actividad máxima de la HMG-CoA reductasa ocurre en la noche, por lo que se recomienda la administración de estos fármacos por la noche (por sus vidas medias prolongadas, la acción de la atorvastatina y rosuvastatina, es independiente de la hora de administración).

Los efectos máximos en lípidos son en 2 a 4 semanas, deberá obtenerse un perfil de lípidos y si el C-LDL permanece alto, deberá ajustarse la dosis y repetir el perfil 4 a 6 semanas más tarde.

Efectos adversos: Las estatinas son muy bien toleradas, con eventos adversos poco frecuentes y reversibles, como la miopatía (*Cuadro III*) e incremento en las transaminasas hepáticas. Rara vez se ha reportado rabdomiólisis, insuficiencia renal aguda y muerte, generalmente asociadas al uso concomitante de fibratos, antimicóticos, ciclosporina o antibióticos macrólidos.

Fibratos (derivados del ácido fólico)

Son eficaces para reducir las concentraciones altas de triglicéridos.

Mecanismo de acción: aumentan la actividad de la lipoproteína lipasa, que hidroliza los triglicéridos de

Cuadro III. Factores de riesgo para miopatía asociada a estatinas.

- Edad avanzada (especialmente > 80 años; en mujeres más que en los varones)
- Cuerpo pequeño y frágil
- Enfermedad de múltiples sistemas (por ejemplo: insuficiencia renal crónica, especialmente por diabetes)
- Periodos perioperatorios
- Consumo de múltiples medicamentos

Fuente de información: ACC/AHA/NHLBI Clinical Adversory; J Am Coll Cardiol 2002.

las VLDL. Reducen la síntesis del colesterol hepático y aumentan la excreción del colesterol en la bilis.

Efecto en lípidos: ↓ TG 20 a 50%, ↑ C-HDL 10 a 35%, ↓ usualmente el C-LDL 5 a 20%, aunque lo puede aumentar en pacientes con hipertrigliceridemia.

Interacciones medicamentosas y efectos adversos: desplazan a la warfarina de su sitio de unión a la albúmina, potenciando el efecto de los anticoagulantes orales y aumentando el riesgo de hemorragia. El riesgo de miositis, miopatía y rabdomiólisis aumenta cuando se administran los fibratos con las estatinas, por lo que hay que seguir algunas recomendaciones (*Cuadro IV*).

Inhibidor de la absorción del colesterol

La ezetimiba es el primero de una clase de fármacos que se utiliza principalmente como adyuvante al tratamiento con estatinas para la reducción del C-LDL.

Mecanismo de acción: inhibe la absorción del colesterol (tanto el secretado de la bilis como el de la dieta) y de los fitoesteroles, como el sitoesterol en el intestino delgado. La ezetimiba disminuye la liberación de colesterol intestinal al hígado, lo que causa reducción de las reservas del colesterol hepático e incremento en la depuración de colesterol en la sangre.

Efectos en lípidos: ↓ C-LDL 18-20% y TG 5-14% y ↑ C-HDL 1-5%.

Dosis y administración: ésta es de 10 mg/día con o sin alimentos y puede administrarse con una estatina para incrementar su efecto.

Efectos secundarios: es bien tolerada, con pocos efectos adversos.

Niacina de liberación extendida

Mecanismo de acción: disminuye la producción y liberación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo a la circulación.

Efectos en lípidos: a dosis de 2.0 g/día, ↓ C-LDL 5-25%, ↑ C-HDL 15-25% y ↓ TG 20-50%.

Dosis y administración: se administra por la noche a dosis progresivas, hasta alcanzar 2,000 mg. diarios. Se inicia con 500 mg o 1,000 mg cuando se asocia a Laropirant, después de un refrigerio bajo en grasa, y se ajusta hasta 1,000 o 2,000 mg durante 4 a 16 semanas.

Efectos adversos: rubefacción cutánea, empeoramiento leve de la intolerancia a la glucosa, incremento en las enzimas hepáticas (rara vez progresa a hepatopatía crónica o insuficiencia hepática), fibrilación auricular u otras arritmias cardíacas, ortostasis, acantosis pigmentaria, diarrea, dispepsia, calambre abdominal, activación de ulcera péptica e ictericia.

La rubefacción puede ser muy severa y obliga al abandono del medicamento o al no alcance de las dosis efectivas en > 50% de los casos, para reducir este efecto colateral, se emplea ácido acetilsalicílico poco tiempo antes de la toma o se agrega Laropirant (bloqueador selectivo de la prostaglandina responsable de la rubefacción). No está contraindicado en pacientes con diabetes pero deberá ajustarse el tratamiento.

Cuadro IV. Administración combinada de estatinas y fibratos.**Procede**

- Documentar la necesidad del tratamiento combinado, por fracaso, sobre todo en un paciente de alto riesgo
- Instruir a los pacientes que suspendan ambos fármacos si desarrollan adolorimiento, dolor o debilidad muscular severa
- Instruir a los pacientes que suspendan el medicamento (por lo menos uno), si se enferman de inmediato, deshidratan, requieren antibióticos o son admitidos al hospital por cualquier causa
- Verificar las funciones renal, hepática y creatina cinasa en la basal
- Pacientes con dosis completa de fibrato, comience con dosis baja de estatinas
- Pacientes con una dosis alta o moderada de estatinas, comience con dosis baja de fibrato

No procede

- Utilizar en pacientes con función hepática alterada
- Utilizar en pacientes con función renal alterada (una opción para estos casos es la combinación simvastatina/ezetimiba)
- Utilizar en pacientes que reciben ciclosporina
- Utilizar en pacientes bajo terapia prolongada con eritromicina o antimicótico
- Utilizar dosis altas de estatinas (80 mg/día de atorvastatina o simvastatina, 40 mg/día de rosuvastatina) en combinación con fibratos (contraindicación relativa)

Ácidos grasos omega-3

Son eficaces en dosis altas para el tratamiento de la hipertrigliceridemia. DHA y EPA.

Mecanismo de acción: a dosis altas, disminuyen la producción de VLDL, posiblemente porque DHA y EPA no son metabolizados eficazmente por las enzimas implicadas en la síntesis de triglicéridos.

Efectos en lípidos: ↓ TG 20-45%, ↑ moderado de C-HDL 5-10%, ↓ C-LDL (en personas normolipidémicas).

Dosis: 4 g/día que pueden dividirse en 2 dosis.

Efectos secundarios: trastornos gastrointestinales y náusea.

Tratamiento combinado

Puede ser eficaz para mejorar el apego al tratamiento.

En México están disponibles: ezetimiba y simvastatina o simvastatina más fenofibrato en pacientes que requieren mayor reducción de C-LDL o que no toleran monoterapia con estatinas a dosis altas, la adición de ezetimiba o niacina puede proporcionar una reducción adicional.

Para pacientes cuyas concentraciones de TG permanecen altas en monoterapia con fibratos, pueden agregarse ácidos grasos omega 3 o niacina para reducciones adicionales.

Los pacientes con incremento tanto en C-LDL como en TG (dislipidemia mixta) pueden requerir tratamiento combinado de una estatina más niacina, hay que seleccionar a los pacientes en quienes se combine estatina con fibrato, para quienes el beneficio pueda ser superior al riesgo de efectos adversos.

Efectos secundarios:

Combinar agentes puede proporcionar mayores efectos en lípidos, pero puede aumentar el riesgo de efectos adversos como la miopatía.

En el *cuadro V* se presentan los nombres genéricos de los fármacos más empleados en las diferentes dislipidemias, con sus presentaciones y dosis recomendadas. En el *cuadro VI* el efecto de cada estatina para reducir el C-LDL.

IX. REGLAS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS

El objetivo final del tratamiento de la dislipidemia, es aumentar el tiempo de calidad de vida del paciente

a través de reducir las complicaciones de la aterosclerosis.

Los lineamientos principales del tratamiento son:

1. Reducción del riesgo cardiovascular cuando se alcanzan las metas del C-LDL.
2. El beneficio es independiente de las concentraciones iniciales del C-LDL.
3. La reducción del riesgo absoluto, es proporcional a la reducción absoluta de las concentraciones del C-LDL.

Primer paso

¿En qué nivel de riesgo se encuentra el paciente a 10 años?

- Alto > 20%
- Intermedio 10-20%
- Bajo < 10%

Segundo paso

¿Qué tan lejano se encuentra de la meta, en lo que se refiere a la concentración de C-LDL inicial? (*Cuadro VII*).

Tercer paso

Si no se logrará la meta del C-LDL, intensificar la terapia con medicamentos o interconsultar con un especialista.

Tratar otros factores de riesgo lipídicos (si estuvieran presentes)

- Concentraciones elevadas de triglicéridos (> 150 mg/dL)
- Concentraciones bajas del C-HDL (< 40 mg/dL)

Monitorizar la respuesta y el cumplimiento con la terapia (cada 4-6 meses)

El medicamento de elección de primer paso son las estatinas, en especial en:

- Hombres mayores de 45 años con C-LDL $\geq$ 160 mg/dL o con C-LDL $\geq$ 130 mg/dL y un factor de riesgo adicional.
- Mujeres mayores de 55 años o post-menopáusicas con C-LDL $\geq$ 160 mg/dL, o con el C-LDL, $\geq$ 130 mg/dL y un factor de riesgo adicional.

Los fibratos pueden ser efectivos, solos o en combinación con estatinas en las siguientes situaciones:

Cuadro V. Resumen de fármacos utilizados.

Grupo	Nombre genérico	Presentación	Dosis recomendada
Estatinas	Atorvastatina	Tabletas 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg	10 a 80 mg/día
	Fluvastatina	Tabletas 20 mg, 40 mg y 80 mg	40 a 80 mg/día
	Lovastatina	Tabletas 10, 20 y 40 mg	20 a 80 mg/día
	Pitavastatina	Tabletas 2 y 4 mg	2 mg a 4 mg/día
	Pravastatina	Tabletas 10, 20, 40 y 80 mg	20 a 80 mg/día
	Rosuvastatina	Tabletas 10 y 20 mg	5 a 80 mg/día
	Simvastatina	Tabletas 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg	20 a 80 mg/día
Inhibidores de la absorción de colesterol	Ezetimiba	Tabletas 10 mg	10 mg/día
	Ezetimiba/simvastatina	Tabletas de 10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg	10/10 a 10/40 mg
Ácido nicotínico Niacina	Presentación de liberación sostenida	Tabletas 500 mg	500 mg a 4.5 g/día
	Liberación prolongada más laropiprant	Tabletas 1000 mg/20 mg	2 g/día
Secuestradores de ácidos biliares	Colesevelam	Tabletas 625 mg	3.75 g/día
	Colestiramina	Sobres de 4 y 9 g y latas de 378 g	4 a 16/2.4 g/día
	Colestipol	Gránulos 5 g, frascos de 300 y 500 g, tabletas 1 g	5 a 20/30 g/día
Derivados del ácido fibríco fibratos	Bezafibrato	Tabletas 200 mg	200 mg cada 12 h
	Ciprofibrato	Cápsulas 100 mg	100 mg/día
	Gemfibrozilo	Tabletas 600 mg	600 mg bid
	Fenofibrato	Cápsulas 43 mg, 130 mg, tabletas 48 mg y 145 mg	130 a 145 mg/día
Ácidos grasos omega-3 (aceite de pescado)	Etil ésteres de ácido omega-3	Cápsula 1 g	4 g/día

Cuadro VI. Reducción de colesterol LDL según estatina en mg.

Reducción aproximada LDL %	10-20	20-30	30-40	40-45	46-50	50-55	56-60
Fluvastatina	20	40	80				
Lovastatina	10	20	40	80			
Pravastatina*	10	20	40	80			
Simvastatina*	5	10	20	40	80		
Atorvastatina*			10	20	40	80	
Pitavastatina			2	4			
Rosuvastatina			5	5-10	10-20	20	40

* Genéricos disponibles en México.

Cuadro VII. Plan de tratamiento en relación a la distancia de la meta.

< 30%	Suelen ser suficientes dosis bajas de estatina
Entre 30 y 50%	Iniciar con dosis medias de estatinas
Más de 50%	Iniciar con dosis máximas de estatinas o combinación ezetimiba/simvastatina
Paciente de riesgo alto con C-LDL $\geq$ 70 mg/dL	La terapia farmacológica DEBE INICIARSE INMEDIATAMENTE, junto a un adecuado plan nutricional y de ejercicio

- Hombres mayores de 40 años con TG $\geq$ 200 mg/dL e índice LDL/HDL $>$ 5, en metas del C-LDL por el uso de estatinas.
- Personas con dislipidemia mixta asociada al síndrome metabólico.
- Como medicamento único en personas con TG $\geq$ 500 mg/dL, para reducir el riesgo de pancreatitis.

La ezetimiba se recomienda combinarla con estatina, cuando no se alcanzan las metas con la estatina sola. Indicada en el primer paso, cuando existe contraindicación para el uso de estatinas.

El ácido nicotínico puede ser de primer paso cuando están contraindicadas las estatinas, en caso de dislipidemia combinada y en especial en presencia de triada lipídica (C-LDL aumentado y de tipo pequeño y denso, con Apo-B altas, TG elevados y C-HDL disminuido con Apo-A bajas).

El manejo de los TG puede ser más acertado si se utiliza como meta un C-no-HDL no mayor de 30 mg/dL por encima de la meta del C-LDL que debe tener ese individuo. Para lograrlo, puede ser necesario un tratamiento combinado dirigido a bajar los TG.

X. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS DISLIPIDEMIAS EN PREVENCIÓN SECUNDARIA O EN PACIENTES CON RIESGO ALTO Y MUY ALTO O CON EQUIVALENTE DE ENFERMEDAD CORONARIA (DIABETES, ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR O PERIFÉRICA).

Comenzar tratamiento farmacológico al momento del diagnóstico de la dislipidemia y en forma simultánea modificación del estilo de vida.

- Meta en las concentraciones C-LDL $<$ 100 mg/dL, en paciente de alto riesgo: $<$ 70 mg/dL.
- Primero, llegar a la meta del C-LDL.
- Segundo, modificar otros factores de riesgo lipídicos y no lipídicos.

Se siguen los siguientes lineamientos:

El medicamento de primera elección es una estatina de potencia y dosis adecuadas, con el fin de alcanzar la meta del C-LDL $<$ 100 mg/dL. En casos de angina estable, presencia de factores de riesgo muy intensos o de mucha antigüedad, personas con diabetes o enfermedad aterosclerosa, conviene alcanzar una meta de C-LDL $<$ 70 mg/dL.

Pacientes con síndromes coronarios agudos y aquellos que van a ser sometidos a procedimientos intervencionistas coronarios, es benéfico dar dosis altas de atorvastatina (80 mg) independientemente de su concentración basal de C-LDL.

El ácido nicotínico o fibratos, asociados a estatinas, son efectivos en las siguientes situaciones:

- Hombres con C-LDL menor de 130 mg/dL y C-HDL menor de 40 mg/dL.
- En personas con dislipidemia mixta con predominio de TG y CT no mayor de 300 mg/dL.
- En hipertrigliceridemia aislada.
- Pacientes que han alcanzado la meta de C-LDL y persisten con C-HDL por debajo de 30 mg/dL.

En pacientes con C-LDL por arriba del 30% de las metas estipuladas, en especial en prevención primaria de alto riesgo o prevención secundaria, se recomienda para alcanzar las metas estrictas:

1. Dosis altas de estatinas, que logra concentraciones de CT de 70-80 mg/dL.
2. Las estatinas de tercera generación sintéticas: atorvastatina, pitavastatina y rosuvastatina son más efectivas, quizás por su capacidad de unirse con mayor afinidad a la HMG-CoA reductasa e inhibirla con mayor duración. La rosuvastatina ha sido limitada a su empleo a dosis no mayores de 40 mg/día.

3. Combinación de estatina con dosis bajas de ezetimiba, ya que permite bloquear las dos fuentes básicas de colesterol del organismo: la síntesis hepática y la absorción intestinal de colesterol dietario y biliar.

Riesgo residual: el beneficio con las estatinas representa uno de los avances de mayor impacto en la medicina moderna, al conseguir una reducción significativa de los eventos cardiovasculares, tanto en prevención primaria como secundaria. La reducción del colesterol, especialmente el C-LDL es válido para modificar la historia natural de la aterosclerosis (regresión) y reducir de manera significativa la mortalidad; sin embargo, y a pesar de conseguir las metas deseadas de C-LDL, más de la mitad de pacientes no regresan a los niveles de riesgo estándar de la población, esto es que quedan con un riesgo residual, probablemente porque se inició el tratamiento tardíamente, cuando el daño en los órganos blanco de la aterosclerosis ya no sea reversible. Otra explicación es que a pesar de corregir correctamente las concentraciones de C-LDL, no se corrige la totalidad de las anormalidades lipídicas.

Por lo que la premisa actual es reducir el C-LDL a las concentraciones más bajas posible, hacerlo cuanto más pronto en el desarrollo del proceso ateroscleroso y manejar la totalidad de los factores de riesgo.

XI. ASPECTOS DIVERSOS DE LAS DISLIPIDEMIAS

Hipertensión arterial asociada a dislipidemia

Pacientes con hipertensión arterial sistémica y otros factores de riesgo asociados, obtienen beneficio sustancial del tratamiento con estatina, aunque sus concentraciones basales de C-LDL sean < 130 mg/dL.

Enfermedad renal asociada a dislipidemia

Pacientes con insuficiencia renal crónica, obtienen beneficio con el uso de estatinas; sin embargo, tienen un mayor riesgo de desarrollar miopatía por hipolipemiantes. Recientemente se demostró la efectividad, seguridad y reducción de desenlaces duros, en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, incluidos pacientes en diálisis, con el uso del tratamiento dual con ezetimiba/simvastatina.

Diabetes asociada a dislipidemia

La medida terapéutica que disminuye en mayor magnitud el riesgo cardiovascular en estos pacientes, es el tratamiento basado en estatinas. Sin embargo, dado que muchos de ellos no alcanzan el control integral de su perfil de lípidos, se justifica la terapia combinada con fibratos (excepto gemfibrozil), niacina o ezetimiba.

La hipertrigliceridemia en pacientes con diabetes mellitus se trata con óptimo control glucémico, cambios del estilo de vida (reducción del exceso de peso, evitar el consumo de alcohol, suprimir el tabaco y realizar actividad física sistemática) y evitar fármacos que eleven las concentraciones de triglicéridos (esteroides, glucocorticoides, anabólicos, estrógenos, diuréticos tiazídicos a dosis altas).

Si a pesar de las medidas anteriores, persiste con TG elevados, después de alcanzar la meta de C-LDL, se recomienda añadir un fibrato. La niacina de liberación extendida es otra opción. Si el paciente persiste con concentraciones bajas de C-HDL se recomienda añadir la combinación de fibrato y niacina de liberación extendida.

Tratamiento de la quilomicronemia

Casos con TG $> 1,000$ mg/dL, se encuentran en riesgo a corto plazo de tener pancreatitis. Su tratamiento requiere de un periodo de ayuno por 24-48 horas. Otra alternativa es el uso de una dieta baja en grasas ($< 10\%$) y en azúcares simples ($< 10\%$). En casos resistentes al ayuno, la plasmaféresis es una alternativa terapéutica. El empleo de los fibratos es insuficiente en esta condición.

XII. CONCLUSIONES

La prevención de la aterosclerosis coronaria, se basa en el control de sus factores de riesgo, que se logra con estilos de vida saludables y el empleo racional de medicamentos. El peso de cada factor de riesgo, depende del riesgo global del paciente, por lo que la misma cifra de presión arterial, glicemia o lípidos, predice la cercana o lejana aparición de problemas y la gravedad de éstos, de manera diferente según se combinen entre ellos o se presenten en personas que ya han sufrido un desenlace clínico.

Los buenos resultados del tratamiento, dependen del manejo en forma global de cada uno de los factores de riesgo presentes y los mejores resultados se obtienen cuando se alcanzan las metas establecidas para cada problema, que en tratándose de lípidos o presión arterial, son las concentraciones más bajas que el paciente tolere. El paradigma actual es: se trata el riesgo a través de un control satisfactorio de las cifras de sus indicadores. El alcance de metas estrictas de C-LDL y su sostenimiento por el resto de la vida, es la mejor manera de prevenir la aterosclerosis y sus complicaciones, cuanto más oportunamente se inicie el tratamiento en las fases más tempranas del proceso ateroscleroso, mejores serán los resultados.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilar Salinas CA, Gómez Pérez FJ, Lerman I, Pérez O, Posadas C. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias; posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2004; 12: 7-41.
2. Aguilar-Salinas CA, Mehta R, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Olaiz G, Rull JA. Management of the metabolic syndrome as a strategy for preventing the macrovascular complications of type 2 diabetes: controversial issues. *Current Diabetes Reviews*. 2005; 1: 145-158.
3. Alcocer L, Parra JZ, Hernández HH. Versión minimalista del tratamiento antihipertensor. *Rev Mex Cardiol*. 2008; 19 (1): 3-6.
4. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: S83-S86.
5. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes—2011. *Diabetes Care* January. 2011; 34: S11-S61. doi:10.2337/dc11-S011.
6. American Dietetic Association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners (position statement). *J Am Diet Assoc*. 1993; 93: 816-821.
7. American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2007; 30 (1):
8. American Heart Association Nutrition Committee; Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 2006; 114 (1): 82-96.
9. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E et al. For the DASH collaborative research group. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1117-1124.
10. Ariyo AA, Thach C, Tracy R. Cardiovascular Health Study Investigators. Lp(a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly. *N Engl J Med*. 2003; 349 (22): 2108-2115.
11. Ballantyne CM, Abe Y. Inflammation and lipid-lowering treatment. *Curr Cardiol Rep*. 1999; 1 (3): 251-255.
12. Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH, Holdaas H, Jacobson TA, Leitersdorf E et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med*. 2003; 163 (5): 553-564.
13. Ballantyne CM, Davidson MH, McKenney J, Keller LH, Bajorunas DR, Karas RH. Comparison of the safety and efficacy of a combination tablet of niacin extended release and simvastatin *versus* simvastatin monotherapy in patients with increased non-HDL cholesterol (from the SEACOAST I study). *Am J Cardiol*. 2008; 101 (10): 1428-1436.
14. Ballantyne CM, Grundy SM, Oberman A, Kreisberg RA, Havel RJ, Frost PH et al. Hyperlipidemia: diagnostic and therapeutic perspectives. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85 (6): 2089-2112.
15. Ballantyne CM, Raichlen JS, Nicholls SJ, Erbel R, Tardif JC, Brener SJ, ASTEROID Investigators et al. Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. *Circulation*. 2008; 117 (19): 2458-2466.
16. Barrigüete-Meléndez JA, Aguilar-Salinas CA, Barquera S, Pérez A, Lara A, Hernández-Ávila M et al. Motivación y Adherencia al tratamiento a largo plazo. Enfermedad crónica: dislipidemias algoritmo 1 conocer. 2 hacer y 3 evaluar. En: S Barquera, Campos I (Eds). *Dislipidemias, epidemiología, evaluación y adherencia y tratamiento*. Cuernavaca, México: INSP; 2007: en prensa.
17. Burt VL, Cutler JA, Higgins M et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult us population: data from the health examination surveys 1960 to 1991. *Hypertension*. 1995; 26: 60-69.
18. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-III: reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1994; 308 (6923): 235-2346.
19. Córdova-Villalobos JA, Barrigüete-Meléndez JA, Lara-EA, Barquera S, Rosas PM, Hernández AM et al. Las enfermedades crónico-degenerativas: un reto al sistema de salud con alternativas de solución, la "prevención clínica". *Salud Pública* 2008; 5: 419-427.
20. Du X, Cruickshank K, McNamee R et al. Case control study of stroke and the quality of hypertension control in Northwest England. *BMJ*. 1997; 314: 272-276.
21. European Society of Hypertension, European Society of Cardiology. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2007; 28: 1462-1536.
22. Guía de ejercicios para la prevención de padecimientos crónicos degenerativos para personas de 51 a 70 años. Secretaría de Salud. 2000. Promoción de la Salud.
23. Guyatt GH, Sackett DI, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Hayward R et al. For the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA*. 1995; 274: 1800-1804.
24. Hall WD, Ferrario CM, Moore MA et al. Hypertension-related morbidity and mortality in the Southeastern United States. *Am J Med Sci*. 1997; 313: 195-206.
25. Haynes RB et al. Systematic review of randomized trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet*. 1996; 348: 383-386.
26. III Consenso Nacional de Hipertensión Arterial Sistémica. *Rev Mex Cardiol*. 2005; 16 (1): 5-47.
27. Jacobson TA, Griffiths GG, Varas C, Gause D, Sung JC, Ballantyne CM. Impact of evidence-based "clinical judgment" on the number of American adults requiring lipid-lowering therapy based on updated NHANES III data. *National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med*. 2000; 160 (9): 1361-1369.
28. Córdova VJA, Barrigüete MJA, Esqueda AL, Barquera S, Rosas PM, Hernández AM et al. Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral. *Salud Pública de México*. 2008; 50 (5).
29. Kaplan N. *Clinical hypertension*. 6th edition. Baltimore Md. USA: Williams and Wilkins; 1994.
30. Lara Esqueda A, Aroch Calderón A, Jiménez RA, Arceo Guzmán M, Velázquez Monroy O. Grupos de ayuda mutua: Estrategia para el control de diabetes e hipertensión arterial. *Archivos de Cardiología de México*. 2004; 74 (4): 330-336.
31. Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM et al. For the modification of diet in renal disease study group. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study group. *Hypertension*. 1997; 29: 641-650.
32. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KKL. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996; 275: 1557-1562.
33. Luepker RV, McGovern PG, Sprafka JM, Shahar E, Doliszny KM, Blackburn H. Unfavorable trends in the detection and treatment of hypertension: the Minnesota heart survey (abstract). *Circulation*. 1995; 91: 938.
34. Rubio MA, Moreno C, Cabrero YL. Guías para el tratamiento de las dislipemias en el adulto: Adult Treatment Panel III (ATP-III). *Endocrinol Nutr*. 2004; 51 (5): 254-265.
35. Manual de todo corazón. Ejercicios para la prevención de afecciones cardiovasculares e hipertensión arterial para personas

- de 30 a 50 años de edad. Secretaría de Salud. Dirección General de Promoción de la Salud.
36. Velázquez MO, Barinagarrementeria AF, Rubio GA, Verdejo J, Méndez BM, Violante R et al. Morbilidad y mortalidad de la enfermedad isquémica del corazón y cerebrovascular en México, 2005. Archivos de Cardiología de México. 2007; 77 (1): 31-39.
 37. MRC working party. Medical Research Council trial of treatment of mild hypertension. Principal results. BMJ. 1985; 291: 97-104.
 38. National Cholesterol Education Program High Blood Cholesterol. ATP III guidelines At-A-glance quick desk reference. NIH Publication No. 01-3305. May 2001.
 39. National Heart, lung, and blood institute. The sports guide: NHLBI Planning guide for cardiovascular risk reduction projects at sporting events. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health; NIH publication No. 95-3802. 1995.
 40. National High Blood Pressure Education Program Working Group. National High Blood pressure Education program working group report on hypertension in the elderly. Hypertension. 1994; 23: 275-285.
 41. National High Blood Pressure Education Program. Working Group Report on Primary Prevention of Hypertension. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health; NIH Publication No 93-2669. 1993.
 42. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RS et al. For the treatment of mild hypertension study research Group. Treatment mild hypertension study: Final results. JAMA. 1993; 270: 713-724.
 43. Neispeira Blanco A. 1,000 ejercicios de preparación física. 2ª edición. Lleida, España: p. 204.
 44. Nesselroad JM, Flacco VA, Phillips DM, Kruse J. Accuracy of automated finger blood pressure devices. Fam Med. 1996; 28: 189-192.
 45. Norma Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2009, Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias.
 46. Normas técnicas "dislipidemias". Gobierno de Chile. División de salud de las personas, Departamento de Programas de las Personas. Programa Salud del Adulto. 2000.
 47. Noyes MA. Pharmacotherapy for elderly women. J Am Med Women's Assoc. 1997; 52: 138-158.
 48. Troyo BP. Obesidad y dislipidemias. Gac Méd Méx. 2004; 140 (Suppl. 2):
 49. Durrington P. Dyslipidaemia. Lancet. 2003; 362: 717-731.
 50. Pickering T. For an American Society of Hypertension ad hoc Panel. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. Am J Hypertens. 1995; 9: 1-11.
 51. Prisant LM, Alpert BS, Robbins CB et al. American National Standard for nonautomated sphygmomanometers: summary report. Am J Hypertens. 1995; 8: 210-213.
 52. Proyecto Muévete. Manual del personal de salud. Evaluación y orientación referente a la actividad física. OPS/OMS centros para la prevención y control de enfermedades de E.U.A.
 53. PROY-Norma Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2009, Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias.
 54. Rojas R, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ, Valles V, Franco A, Olaiz G et al. Applicability of the National Cholesterol Education Program III (NCEP-III) guidelines for treatment of dyslipidemia in a noncaucasian population: A Mexican Nation-Wide Survey. Revista de Investigación Clínica. 2005; 57: 28-37.
 55. Rosas-Peralta M, Lara-Esqueda A, Pastelin-Hernández G, Velázquez-MO, Martínez-Reding J, Méndez-Ortiz A et al. Re-encuesta Nacional de Hipertensión Arterial (RENAHTA): consolidación Mexicana de los factores de riesgo cardiovascular. Cohorte nacional de seguimiento. Arch Cardiol Mex. 2005; 75: 96-111.
 56. Samperio J. Actividad física y deporte en el adulto mayor. Bases fisiológicas. 1ª ed. México.
 57. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. Antiplatelet trialists' Collaboration. Br Med J (Clin Res Ed). 1988; 296 (6618): 320-331.
 58. Secretaría de Salud. Programa Sectorial de Salud. 2007-2012. Disponible en: http://www.alianza.salud.Gob.mx/descargas/pdf/pns_version_completa.pdf
 59. Secretaría de Salud. Sistema de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria de Diabetes tipo 2. DGE-SS 2004-2006.
 60. Stamler J, Caggiula AW, Grandits GA. Chapter 12. Relation of body mass and alcohol, nutrient, fiber, and caffeine intakes to blood pressure in the special intervention and usual care groups in the multiple risk factor intervention trial. Am J Clin Nutr. 1997; 65 (suppl.): 338S-365S.
 61. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. Arch Intern Med. 1993; 153: 598-615.
 62. The CDC diabetes cost-effectiveness group. Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol reduction for type 2 diabetes. JAMA. 2002; 287: 2542-2551.
 63. Trials of hypertension prevention collaborative research group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high normal blood pressure: the trials of hypertension prevention phase II. Arch Intern Med. 1997; 157: 657-667.
 64. Tsuji I, Imai Y, Nagai K et al. Proposal of reference values for home blood pressure measurement: prognostic criteria based on a prospective observation of the general population in Ohasama, Japan. Am J Hypertens. 1997; 10: 409-418.
 65. Whelton PW, Applegate WB, Ettinger WH et al. Efficacy of weight loss and reduced sodium intake in the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). Circulation. 1996; 94 (suppl. 1): 1-178.
 66. WHO, Expert Committee on Hypertension Control. Hypertension control: report of a WHO expert committee. Technical Report Series No. 862. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1996.
 67. Winberg N et al. 24-H ambulatory blood pressure in 352 normal Danish subjects related to age and gender. Am J Hypertens. 1995; 8: 978-986.
 68. Rader JD. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. J Clin Invest. 2006; 116: 3090-3100. doi:10.1172/JCI30163.
 69. Shelness GS, Ledford SA. Evolution and mechanism of apolipoprotein B-containing lipoprotein assembly. Current Opinion in Lipidology. 2005; 16: 325-332.
 70. Farina HO. Bases para el diagnóstico y tratamiento racional. Grupo argentino para el uso racional de los medicamentos. Dislipidemias. 2001; 4 (1): 2-3.