

Posicionamiento en torno al diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias

Positioning around the diagnosis and treatment of dyslipidemias

Alejo Díaz Aragón, Carlos Leonardo Fernández Barros, José Manuel Enciso Muñoz, Guillermo Ceballos Reyes, Gabriela Gutiérrez Salmeán, Francisco Javier León Hernández, Jorge Hilario Jiménez Orozco, Marco Antonio Ramos Corrales, Enrique Gómez Álvarez, Adriana Puente Barragán, Alejandro Alcocer Chauvet, Eduardo Meaney

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de morbilidad y mortalidad en el mundo, tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo, siendo en estos últimos donde se observa el mayor crecimiento de su incidencia y prevalencia. Estas enfermedades provocan alrededor de 17.5 millones de fallecimientos anuales a nivel mundial.¹ De los 16 millones de decesos debidos a enfermedades no comunicables que ocurren en personas menores de 70 años de edad, 82% de ellos suceden en países de ingreso medio o bajo, siendo el 37% de estas muertes por enfermedades cardiovasculares.¹ La dislipidemia y la inflamación vascular son los procesos iniciales del desarrollo de la patología arterial más frecuente y letal, la aterosclerosis. Existen evidencias abrumadoras que señalan la relación causal de las dislipidemias y el riesgo de enfermedad coronaria aterosclerosa.²⁻⁵ El papel del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) en la génesis de las enfermedades ateroscleróticas, ha sido demostrado en numerosas observaciones epidemiológicas, clínicas y terapéuticas,⁵ que no sólo han revelado la liga entre la hipercolesterolemia LDL y la enfermedad coronaria aterosclerosa, sino también el efecto benéfico que se obtiene con la reducción de las cifras del C-LDL, mediante el tratamiento farmacológico.^{6,7} Otros tipos de dislipidemia como la hipertrigliceridemia, asociada o no a cifras

bajas del colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), son a menudo soslayados o no son tratados correctamente, aunque su control es ineludible para reducir el riesgo cardiovascular, particularmente en países como el nuestro, cuya población es especialmente proclive a la obesidad, al llamado síndrome metabólico (SM) y a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

La prevención y el tratamiento de todas las formas de dislipidemia son tareas fundamentales que evitan o retrasan el desarrollo de la aterosclerosis y de otras complicaciones del trastorno de los lípidos, como la pancreatitis. Estas tareas no sólo recaen en los especialistas en Medicina Interna, Endocrinología, Cardiología y Angiología, sino en todos los médicos y demás profesionales de la salud. A fin de homogeneizar los criterios diagnósticos y terapéuticos, diversas entidades gubernamentales o científicas, en diferentes países, han generado numerosas guías de práctica clínica complementadas por consensos de expertos, fundamentándose en los hechos científicos disponibles hasta el momento y según las reglas de la medicina basada en la evidencia. Con ese fundamento, se emite una serie de recomendaciones para el mejor cuidado clínico posible, las que periódicamente son revisadas y adecuadas a luz de nuevas evidencias. Por razones que es innecesario comentar, las recomendaciones elaboradas en los países del primer mundo, son las que tienen mayor peso y solidez.⁸ Las guías clínicas

Asociación Nacional de Cardiólogos de México (ANCAM), Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis y sus complicaciones (AMPAC), Asociación Nacional de Cardiólogos del Centro Médico La Raza (ANCCMR), Asociación Nacional de Cardiólogos al Servicio de los Trabajadores del Estado (ANCISSSTE).

Recibido:

16/10/2017

Aceptado:

14/11/2017

elaboradas en los países en vías de desarrollo son en general, copias de las originadas en los países industrializados,⁸ particularmente los EUA⁹ y los de la Unión Europea.¹⁰ Dado que la composición genética, las circunstancias socioeconómicas y los patrones alimentarios difieren grandemente de región a región y de país a país, las guías elaboradas para el primer mundo, a menudo tienen poca o dudosa aplicabilidad en los países en desarrollo. No es la intención de la ANCAM, en este momento, el generar una guía clínica acorde a las necesidades, características y recursos de nuestra población. Se trata más bien de emitir una serie de opiniones basadas en nuestra realidad sobre asuntos muy puntuales del diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias que afectan a la población mexicana contemporánea, de recalcar la necesidad de tener una visión nacional de los problemas sanitarios acordes con nuestra situación específica y de pugnar por la generación de registros y estadísticas propias.

1. ¿Cuál es la importancia de la dislipidemia como problema de salud en México?

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT),¹¹ informó que en la población entre 20 y 69 años de edad, la prevalencia de hipercolesterolemia (colesterol total, CT; ≥ 200 mg/dL) era del 43.6%, la de hipertrigliceridemia (triglicéridos, TG, ≥ 150 mg/dL) de 31.5% y la de la hipoalfalipoproteinemia (C-HDL ≤ 40 mg/dL) del 60% y dislipidemia mixta de 18.2% definida por cifras de CT ≥ 200 mg/dL con TG ≥ 150 mg/dL. Estas cifras indican que al menos seis de cada 10 mexicanos tienen alguna forma de dislipidemia. El Estudio Lindavista¹² conjuntó un grupo de 2,602 personas pertenecientes a una población urbana de clase media mexicana. En esa cohorte, el 66% tenía CT ≥ 200 mg/dL, 62% tuvo concentraciones de C-HDL < 40 mg/dL, 52% TG > 150 mg/dL, el 34% niveles de C-LDL ≥ 160 mg/dL y el 50% sufría SM. Este panorama presagia un alud de complicaciones, principalmente coronarias y establece la necesidad de que todos tomemos parte activa en la reducción del riesgo implicado en estos cambios patogénicos de lípidos y lipoproteínas en nuestra sociedad. Entre otras múltiples

acciones, hay que insistir a nivel poblacional en las modificaciones terapéuticas del estilo de vida, lograr el diagnóstico precoz de las dislipidemias e implementar tempranamente el tratamiento farmacológico apropiado, para lograr la prevención de la enfermedad aterosclerosa, estrategia que tiene un costo económico elevado, pero aun así sustancialmente menor que el que generan las graves complicaciones clínicas de las dislipidemias en términos de los gastos directos por la atención clínica, el ausentismo laboral y los años de vida potencial perdidos por muerte prematura y discapacidad.

2. ¿En México, la dislipidemia tiene características especiales?

En las últimas cinco décadas el perfil epidemiológico del país cambió rápida y drásticamente.¹³ La transición epidemiológica desplazó a las enfermedades ligadas a la desnutrición, la falta de infraestructura hidráulica, la pobreza extrema y la marginación (diarreas infantiles, parasitos, tuberculosis, otras enfermedades infecciosas, etc.) como las principales causas de mortalidad, a la par que surgieron y crecieron exponencialmente la incidencia y la prevalencia de las enfermedades cronicodegenerativas y de las epidemias cardiometabólicas y cardiovasculares, que en la actualidad constituyen las primeras causas de mortalidad general en el país.

Otro posicionamiento de la ANCAM ha señalado que México enfrenta en la actualidad dos epidemias amenazantes, la obesidad y la diabetes, íntimamente ligadas entre sí («diabilidad»).¹⁴ No insistiremos más en el hecho de que en la medida en que se han incrementado los índices de sobrepeso y obesidad en nuestra población, correlativamente ha aumentado la prevalencia de DM2 y la mortalidad debido a esta enfermedad. Tanto el sobrepeso/obesidad (S/O) como la DM2, a consecuencia de la resistencia a la insulina (mecanismo fisiopatológico muy frecuente en ambas condiciones), se asocian a una compleja dislipidemia caracterizada por el aumento, a veces marginal, del C-LDL, concentraciones altas o muy altas de TG y reducción del C-HDL (hipoalfalipoproteinemia). Esta triplete fisiopatológica, conocida como

dislipidemia aterogénica o *tríada lipídica*,¹⁵ tiene más poder aterogénico que la elevación del C-LDL aislado y es la combinación de alteraciones lipídicas responsable de la mayor parte de los infartos de miocardio (IM) en nuestra población obesa o con diabetes.¹⁶

3. ¿Quiénes deben ser considerados para la detección de dislipidemia?

La detección de dislipidemia debe ser considerada en hombres y mujeres de ≥ 20 años de edad, con las condiciones descritas en el cuadro I.

4. ¿Qué consideraciones hay que tomar en cuenta para la medición de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas?

La detección de dislipidemias y su ulterior estudio debe incluir, en primer lugar, la historia clínica completa y el examen físico integral, que registre las variables antropométricas de peso, estatura, índice de masa corporal y perímetro abdominal. El diagnóstico preciso del trastorno lipídico se basa en la determinación del perfil de lípidos: CT, C-HDL y TG. El estándar de oro para la medición directa de la concentración del C-LDL, es el procedimiento de

Cuadro I. ¿A qué personas se les deben de medir los lípidos séricos?

1. Hombres ≥ 20 años de edad
2. Mujeres ≥ 30 años de edad o postmenopáusicas
3. Todas las personas con los siguientes factores heredofamiliares, independientemente de la edad:
 - Historia familiar de dislipidemia
 - Historia familiar de enfermedad arterial coronaria precoz (familiares en primer grado, hombres ≤ 55 años o mujeres ≤ 65 años)
4. Todos los pacientes con los siguientes factores de riesgo, independientemente de la edad:
 - Hipertensión arterial sistémica
 - Consumo consuetudinario de productos del tabaco
 - Diabetes mellitus 1 y 2
 - Sobre peso u obesidad
 - Hiperuricemia
 - Hiperhomocisteinemia
 - Elevación de la concentración de lipoproteína (a)
 - Consumo inmoderado de alcohol
 - Sedentarismo (no realizar ejercicio físico, de acuerdo a las recomendaciones de las sociedades cardiológicas)
5. Todos los pacientes con las siguientes condiciones asociadas a incremento de riesgo cardiovascular independientemente de la edad:
 - Evidencia clínica de aterosclerosis coronaria, cerebral o de miembros inferiores
 - Aneurisma aórtico abdominal
 - Enfermedad aterosclerótica carotídea
 - Estigmas de dislipidemia (arco corneal, xantomas o xantelasma, pliegue diagonal del lóbulo de la oreja bilateral, antecedentes de pancreatitis)
 - Enfermedad renal crónica
 - Hipotiroidismo
 - Enfermedades inflamatorias sistémicas o de intestino (artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, antecedentes de radioterapia en tórax, etcétera)
 - Disfunción erétil
 - Enfermedad pulmonar crónica obstructiva
 - Enfermedades o condiciones relacionadas a la resistencia a la insulina, diferentes a la obesidad: pacientes con alto riesgo de desarrollar DM2 («prediabetes»); pacientes delgados con comorbilidades del llamado síndrome metabólico (delgado dismetabólico o con metabolismo intermedio):
 - Enfermedad hipertensiva del embarazo

Modificado de: Upadhyay RK. Emerging risk biomarkers in cardiovascular diseases and disorders.¹⁷

β-cuantificación (centrifugación-precipitación química),¹⁸ que requiere una ultracentrífuga que no tienen la mayor parte de los laboratorios institucionales y privados de nuestro país. Por ello, es costumbre deducir la concentración del C-LDL mediante la fórmula de Friedewald,¹⁹ asumiendo que las VLDL son las principales lipoproteínas ricas en TG presentes en el ayuno prolongado y que en éstas, el colesterol representa la quinta parte de la masa lipoproteíca. Otros numerosos métodos directos han sido descritos,²⁰ pero la estimación indirecta seguirá un tiempo siendo el método preferido de estimación del C-LDL, mientras no haya hipertrigliceridemia > 400 mg/dL. De hecho, a partir de una concentración de TG > 200, la sensibilidad de la fórmula de Friedewald empieza a disminuir. Por ello, en esos casos, es aconsejable calcular el llamado colesterol no HDL (C-no HDL), simplemente restando al CT el C-HDL, sobre todo cuando la cifra de TG se aproxime o rebase el nivel de 400 mg/dL. Junto a la medición de los lípidos y lipoproteínas debe estimarse la glucemia de ayuno, la creatinina sérica y la filtración glomerular calculada. En caso de hipercolesterolemia es menester también medir el perfil tiroideo (T3, T4 y THS) pues el hipotiroidismo es una causa de elevación del colesterol. En el cuadro II se agrupan la serie de condiciones necesarias para obtener adecuadamente el perfil de lípidos.

5. ¿Disminuir las cifras de LDL continúa siendo el primer objetivo en el control de la dislipidemia?

En las últimas dos décadas se han llevado a cabo numerosos ensayos clínicos aleatorizados que han mostrado que el descenso de C-LDL, disminuye en forma significativa el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerosa. Para mencionar sólo dos metaanálisis, el de Law,²⁴ estimó que por cada 38.6 mg/dL (1 mmol/L) de descenso de la concentración de C-LDL, el riesgo de eventos coronarios disminuye 11% en el primer año, 24% en el segundo, 33% entre el tercero y quinto año y 36% después. En otro metaanálisis más reciente (*Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration*)²⁵ que incluyó 14 ensayos clínicos (90,056 pacientes),

con una media de seguimiento de cinco años, la disminución del riesgo cardiovascular fue del 21%.

Estas evidencias y otras muchas acumuladas durante años apoyan en forma indiscutible la tesis de que los valores elevados del C-LDL son el objetivo primario del tratamiento hipolipemiante. Sin embargo, es recomendable que en la población mexicana, caracterizada por la mayor frecuencia de obesidad, SM y DM, la tríada lipídica y quizás el C-no HDL, deban ser considerados también objetivos primordiales.

Las VLDL, sus remanentes, las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), el C-LDL y la lipoproteína (a) representan al colesterol transportado por todas las partículas aterogénicas, que contienen apolipoproteína apo B y en su conjunto constituyen el C-no HDL, variable que se ha considerado como un objetivo terapéutico alternativo al C-LDL en poblaciones como la nuestra, aunque faltan datos nacionales para fundamentar mejor esta aseveración. Las recientes Guías 2016 de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Europea de Aterosclerosis¹⁰ consideran que no se ha probado la superioridad del C-no HDL sobre el C-LDL, pero que el uso del primero tiene utilidad práctica en ciertas circunstancias como la hipertrigliceridemia. En el mismo sentido, el Panel de Consenso de la Sociedad Europea de Aterosclerosis²⁶ señala que tanto el C-no HDL como la concentración de apo B tienen fuerte asociación con el desarrollo de enfermedad isquémica, aunque la asociación con el EVC isquémico es modesta y nula con el EVC hemorrágico.⁶

6. ¿Cuáles son los riesgos y beneficios potenciales de disminuir el C-LDL < 70 mg/dL?

Las cifras de C-LDL de los recién nacidos sanos oscilan entre 50-70 mg/dL, similares a las de los individuos pertenecientes a las poblaciones de cazadores-recolectores y a las de pacientes con mutaciones del gen de LDL, que mantienen cifras entre 30-70 mg/dL y no desarrollan enfermedad cardiovascular aterosclerosa. Los ensayos clínicos con estatinas han mostrado que es posible y seguro alcanzar cifras de C-LDL por debajo de 70 mg/dL. Los estudios TNT,⁶ PROVE-IT,⁷ IMPROVE-IT²⁷ y

FOURIER,²⁸ por ejemplo, evidencian que es factible con las estatinas poderosas solas o asociadas a ezetimibe o inhibidores de la PSCK9, alcanzar cifras incluso < 30 mg/dL, logro que no se acompaña de un aumento significativo de efectos indeseables. Estas reducciones pagan notables dividendos clínicos al disminuir la tasa de eventos cardiovasculares, inclusive en personas que no tienen elevadas concentraciones de LDL, pero sí incrementado el marcador de inflamación PCRhs (proteína C reactiva de alta sensibilidad). En ese sentido, un análisis

post-hoc del estudio JUPITER²⁹ (*Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatina*), estimó que 20 mg de rosuvastatina administrada a pacientes con cifras iniciales de C-LDL < 130 mg/dL y niveles de PCRhs ≥ 2 mg/L, indujo una reducción media del 50% de los niveles de C-LDL y menor riesgo de enfermedad arterial coronaria. Esta experiencia en conjunción con el estudio ASTEROID³⁰ (*Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound Derived Coronary Atheroma Burden*) que

Cuadro II. Condiciones para obtener óptimos resultados de la medición de lípidos y lipoproteínas.

1. Medir sólo CT, C-HDL y TG. Si no es posible medir directamente el LDL de manera confiable, es mejor estimarlo con la fórmula de Friedewald: C-LDL = CT-C-HDL-(TG/5)
2. Dado que la concentración de TG aumenta en la etapa postprandial (por aumento de los quilomicrones), la determinación debe hacerse en ayuno de por lo menos 12 horas. El postprandio inmediato no altera las concentraciones habituales de todas las fracciones del colesterol*
3. En vista de que la variabilidad biológica del CT, C-HDL y C-LDL es del 2-3%, se debe de exigir al laboratorio que procese las muestras un coeficiente de variabilidad de menos del 4-5%. La variación de los TG es mayor, del orden del 20-30%, lo que impone una dificultad para analizar el significado de los cambios de esta variable en diferentes intervenciones terapéuticas
4. Dado que la posición sedente prolongada puede hacer variar importantemente la cifra de colesterol, la muestra de sangre debe ser tomada con el paciente sentado por un tiempo menor a cinco minutos
5. Debido a que la estasis sanguínea modifica substancialmente la concentración de colesterol, la extracción de sangre venosa debe hacerse con un tiempo de torniquete menor de dos minutos
6. Por un problema de dilución, que falsea la concentración de colesterol, el anticoagulante que se emplee no debe ser fluoruro, citrato, oxalato o EDTA, sino heparina
7. Es necesario centrifugar rápido la muestra. Se puede practicar el análisis lo más pronto posible en muestras frescas o en un lapso menor de 4 días si están almacenadas a -4 °C, en menos de seis meses si se guardan a -20° C, o en más tiempo si se almacenan a -70 °C (muestras históricas)
8. Los laboratorios públicos y privados se deberían abstener de imprimir en sus informes de resultados los «valores normales» de los lípidos, porque introducen confusión e inducen al engaño. No es lo mismo la cifra «normal» (adecuada) de colesterol total y LDL en un paciente sin diabetes o enfermedad vascular, que en otro con una o las dos condiciones (ver más adelante)

Tomado de: Deeg M. Lipid topics.²¹ Ahumada AM y cols. Recomendaciones de la Segunda Reunión de Expertos en Dislipidemias Organizada por la Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis y sus complicaciones, A.C. Lineamientos sobre la detección el manejo diagnóstico y el tratamiento dietario y farmacológico de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia.²²

* Nota: En fecha reciente, la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) y la Federación Europea de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (FCCLM),²³ han sugerido que no es necesaria la toma en ayuno de la muestra para la medición de la concentración de lípidos y lipoproteínas, habida cuenta las pequeñas variaciones observadas después de 1-6 horas después de una comida habitual. Sin embargo, ellos encontraron variaciones hasta de 26 mg/dL en las concentraciones de TG. Aunque no tenemos datos propios en este sentido pensamos que probablemente, esta recomendación no aplique para nuestra población, por las siguientes razones: 1) Entre un tercio y la mitad de nuestra población adulta tienen hipertrigliceridemia basal (Estudio Lindavista), asociada a la obesidad abdominal, a la resistencia a la insulina y al síndrome metabólico, condiciones mucho menos prevalentes en la población europea. 2) En la misma forma, la dieta del mexicano contiene una gran cantidad de carbohidratos, que influencian la concentración postprandial de TG. 3) El endulzante de la bebida de cola más consumida en el país es jarabe de alta fructosa, que tiene un efecto muy grande en la concentración de TG. 4) Ya se mencionó que el estado postprandial no afecta la concentración de las fracciones de colesterol, pero al influir en la medición de los TG, hace menos sensible a la fórmula de Friedewald, para estimar correctamente el C-LDL. La gran mayoría de los laboratorios nacionales privados e institucionales, estima indirectamente al C-LDL con esa fórmula, por lo que el cálculo de tan importante fracción podría verse influenciada. Aunque se necesitan estudios nacionales a este respecto, para normar mejor nuestras recomendaciones, en este momento pensamos que en nuestro país sigue siendo válido el obtener la muestra de sangre para la medición de los lípidos, después de 12 horas de ayuno, aunque en pacientes con DM, a quienes el ayuno prolongado puede elevar la glucemia, el lapso podría ser menor, 8 o 10 horas.

demostró por vez primera, en forma directa, la regresión de la placa aterosclerosa con el empleo de rosuvastatina a la dosis de 40 mg/día, ha evidenciado la inocuidad de disminuir el C-LDL a cifras tan bajas como 50 mg/dL en cuanto a los efectos secundarios, la seguridad y tolerabilidad global.

7. ¿Es la hipertrigliceridemia un factor de riesgo cardiovascular?

Esta es una cuestión cuya resolución está todavía pendiente, pese a numerosas investigaciones, revisiones y metaanálisis llevados a cabo recientemente. Sin embargo, con base en la mejor evidencia disponible, es posible afirmar que la hipertrigliceridemia si impone un riesgo considerable. En el metaanálisis de Liu³¹ se estimó que por cada 88.5 mg/L (1 mmol/L) de aumento de TG, la mortalidad general se eleva 12% y la cardiovascular 13%. Las mayores tasas de ambas mortalidades ocurren en los pacientes con las cifras más elevadas de hipertrigliceridemia (≥ 200 mg/dL). Por su parte, Murad³² no encontró relación significativa entre la hipertrigliceridemia y la mortalidad

general, pero sí con la incidencia de las muertes y los eventos cardiovasculares, el infarto de miocardio y la pancreatitis aguda. En el análisis del Consenso de la Sociedad Europea de Aterosclerosis,²⁶ la relación entre las cifras de TG y el riesgo de cardiopatía isquémica y EVC es muy clara cuando los datos se ajustan a la edad y al género, pero cuando se añaden al ajuste otros factores de riesgo, todo significado estadístico se pierde. Ello parece indicar que quizás no son los TG los responsables de cualquier otro riesgo que no sea la pancreatitis, sino que son el marcador de una profunda alteración metabólica, algunos de cuyos componentes se muestran en el cuadro III. El hecho de que en la hiperquilomicronemia familiar (hiperlipoproteinemia tipo 1 de Fredrickson) y otras formas de hipertrigliceridemia con aumento de quilomicrones y elevadas cifras de TG, sólo ocasionalmente hay complicaciones coronarias, avala la conclusión previa. Todas las condiciones asociadas a la elevación de la concentración de los TG tienen mecanismos vasculopáticos o trombogénicos bien establecidos, que explican las complicaciones cardiovasculares de estas dislipidemias.

Cuadro III. Factores de riesgo y mecanismos cardiovasculares asociados a la hipertrigliceridemia.

1. Cuando la hipertrigliceridemia es debida a la resistencia a la insulina se asocia a las comorbilidades de este síndrome:
 - HAS
 - Disglucemia
 - Hiperinsulinismo
 - Hiperuricemia
2. Concentración disminuida de C-HDL
3. Aumento de la apoB100 y de las LDL pequeñas y densas
4. Activación o aumento de la concentración de factores trombogénicos
 - PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno-1)
 - TAFI (inhibidor de fibrinólisis activable por trombina)
 - Factores de la coagulación VII, VIII, XIII
 - Fibrinógeno
 - Factor tisular
5. Disfunción endotelial
6. Inflamación crónica (elevación de la PCR hs)
7. Estrés nitrooxidativo

Tomado de: Yuan G et al. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment.³³ Antonios N et al Hypertriglyceridemia and ischemic stroke.³⁴ Andersen P. Hypercoagulability and reduced fibrinolysis in hyperlipidemia: relationship to the metabolic cardiovascular syndrome.³⁵

8. ¿Qué representan la hipoalfalipoproteinemia y la tríada lipídica en México?

Hay que recordar que dos terceras partes de la población mexicana tienen valores del C-HDL por debajo de 40 mg/dL, siendo entonces la hipoalfalipoproteinemia la dislipidemia más común en nuestra población. Hay resultados conflictivos entre la ENSANUT 2006¹¹ y el Estudio Lindavista,¹² pues en tanto en la primera encuesta la mayoría de los casos de hipoalfalipoproteinemia eran aislados, sin hipertrigliceridemia asociada, en el segundo, dos tercios de la muestra tenían valores reducidos de HDL y la mitad, hipertrigliceridemia. Seguramente estas divergencias dependen de la distinta conformación de las poblaciones estudiadas. No hay duda de que la disminución de las HDL, especialmente por debajo de los 30 mg/dL, se asocia al incremento del riesgo cardiovascular en pacientes tratados con estatinas a altas dosis, como quedó demostrado en diversos ensayos clínicos aleatorizados (PROVE-IT,⁷ TNT²⁷). En los pacientes de alto riesgo cardiovascular, la hipoalfalipoproteinemia y la hipertrigliceridemia son factores determinantes de riesgo vascular elevado, a pesar de que se logren los objetivos más estrictos del control de C-LDL (< 70 mg/dL). En el mismo sentido, los datos combinados de los estudios CARE³⁶ y LIPID,⁹ en que se utilizó una estatina débil, pravastatina, se observó que los pacientes cuyo C-LDL se situaba en el quintil inferior (< 125 mg/dL) no obtuvieron un beneficio significativo con la estatina. En este grupo de pacientes se encontró una mayor prevalencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus, así como cifras promedio de TG elevadas y concentraciones bajas de C-HDL. En dichos individuos, la tasa de eventos coronarios fue semejante a la observada en pacientes con C-LDL ≥ 125 mg/dL, en el seguimiento de un periodo de seis años. En ese orden de ideas, en el *Helsinki Heart Study*,^{37,38} los hombres cuyos valores de TG eran > 204 mg/dL, con C-HDL < 42 mg/dL, presentaron un incremento del 71% en el riesgo relativo de nuevos eventos cardiovasculares. A pesar de la importancia de la dislipidemia aterogénica, las últimas guías del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* (ACC/AHA),⁹ no hacen ninguna alusión a esta dislipidemia y sólo en el

apartado final de futuras actualizaciones de la guía se menciona el tratamiento de la hipertrigliceridemia y el uso del C-no HDL para la toma de decisiones terapéuticas. La población en que están fundadas las nuevas recomendaciones estadounidenses es muy diferente a la nuestra, pues las cohortes empleadas para el cálculo del nuevo baremo no tomaron en cuenta a la población de origen latinoamericano («hispano») que ya constituye el 17.4% de la población de los Estados Unidos. Este soslayo nos parece erróneo, sobre todo cuando se quieren trasladar fuera de toda lógica las recomendaciones estadounidenses a nuestro país.

La dislipidemia aterogénica se caracteriza por la elevación de la concentración de triglicéridos, disminución del C-HDL y C-LDL normal o moderadamente elevado, pero con aumento de las partículas densas y pequeñas de C-LDL. La tríada lipídica tiene una elevada capacidad aterogénica, a la que contribuyen cada uno de sus componentes. Esta dislipidemia es frecuente en el SM y la DM2, ambas asociadas a la obesidad, condiciones con alta prevalencia en México.¹² Este complejo lipídico es en gran parte responsable del riesgo residual, pero en la práctica clínica, por lo general, es infravalorado y por lo tanto no es tratado correctamente. Las evidencias clínicas demuestran que la dislipidemia aterogénica es un importante factor de riesgo cardiovascular, con una carga de riesgo similar o mayor a la asociada a la hipercolesterolemia aislada, constituyendo un factor de riesgo independiente y adicional al relacionado con el C-LDL. En el estudio PROCAM,³⁹ por ejemplo, aunque sólo el 4% de su cohorte llenaba los criterios de la tríada lipídica, esta pequeña porción concentró el 25% de los eventos coronarios. En el estudio de Estrada et al.,¹⁶ ciertamente con muchas limitaciones, que comparó pacientes mexicanos sobrevivientes de un IM con una población libre de enfermedad, las variables lipídicas que mostraron las mayores diferencias significativas entre ambos grupos fueron los TG, la tríada lipídica y la hipoalfalipoproteinemia severa (C-HDL < 30 mg/dL).

Para este grupo de estudio, los niveles bajos de C-HDL constituyen un elemento independiente de riesgo cardiovascular, tal como lo han demostrado los estudios clásicos PROCAM,³⁹

Framingham,⁴⁰ y VA-HIT.⁴¹ Por desgracia, dos ensayos recientes contradijeron los resultados de otros más antiguos, en relación al uso de niacina⁴² y no demostraron ventaja adicional al uso de estatinas.^{43,44} De otro lado, los prometedores fármacos inhibidores de la CETP⁴⁵ (proteína transportadora de ésteres de colesterol) no han estado a la altura de las expectativas: en tanto torcetrapib aumentó la mortalidad probablemente debido a un incremento de la concentración de aldosterona y de la presión arterial, dalcetrapib no mostró eficacia⁴⁶ y evacetrapib, pese a reducir 37% el C-LDL y elevar el C-HDL 130% no redujo el riesgo cardiovascular frente al placebo.⁴⁷ El estudio HPS3/TIMI55-REVEAL,⁴⁸ con anacetrapib redujo 9% la incidencia de eventos cardiovasculares, sin embargo, este resultado marginal no fue suficiente para animar a la casa farmacéutica a cargo de la sal, a comercializarla. Es paradójico que el aumento de C-HDL no ha logrado reducciones importantes del riesgo. Es claro que no importa tanto la masa total de las HDL, como su funcionalidad, no sólo la capacidad de extracción del colesterol de los tejidos, (transporte reverso) sino de otras múltiples acciones pleiotrópicas, como son los efectos antiinflamatorios y antioxidantes, la mejoría de la función endotelial, con aumento de la biodisponibilidad del óxido nítrico, las acciones inmunomoduladoras y antiapoptóticas, los efectos antitrombóticos y sobre la sensibilidad a la insulina, entre otros.^{49,50} La pérdida de función protectora contra la aterosclerosis del HDL, una partícula jánica que puede tornarse prooxidante y proaterogénica,⁵¹ se observa en determinadas circunstancias, como por ejemplo en los estados de inflamación sistémica crónica, el SM, la DM y la enfermedad coronaria. No se sabe exactamente cuál es la razón de esta pérdida, pero alguna evidencia apunta a la menor expresión de las enzimas antioxidantes que son parte de la estructura molecular de las HDL, particularmente la paraoxonasa A-1, que por cierto es activada por la metformina.⁵² La disminución del riesgo cardiovascular de los portadores de la mutación Milano de la apolipoproteína A-2 pese a valores bajos de HDL, revela que es la funcionalidad de la lipoproteína y no la concentración de ella lo que cuenta.⁵³

9. ¿Se debe adoptar el índice TG/HDL como herramienta de identificación del riesgo cardiometabólico?

A fin de mantener la homeostasis, el colesterol necesita ser retirado de los tejidos, principalmente de los macrófagos y ser llevado al hígado para su reprocesamiento (nueva síntesis de VLDL o de sales biliares) o su eliminación a través de la bilis. Las HDL, que se originan en el hígado, el intestino o partir de la hidrólisis de las lipoproteínas ricas en TG retiran el colesterol de los tejidos a través de un mecanismo complejo que involucra la proteína extractora ABC A1 y la apolipoproteína receptora A-I. Las HDL cebadas llevan el colesterol al hígado mediante un mecanismo directo (las apolipoproteínas E y A-I que sirven como ligandos para receptores hepáticos (LDL y el relacionado al LDL) o uno indirecto que utiliza a la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP), que transfiere TG de las lipoproteínas ricas en estos lípidos (VLDL y remanentes) a las C-HDL. Estas C-HDL enriquecidas con TG son más hidrolizables por la lipasa hepática, lo que facilita su desestabilización y degradación, facilitando su eliminación mediante el catabolismo renal.⁵⁴ La relación entre las concentraciones de TG y las de C-HDL, que refleja indirectamente este fenómeno, el índice o cociente TG/HDL, ha demostrado ser un marcador confiable con capacidad de predicción de eventos coronarios,⁵⁵ mortalidad por cualquier causa en mujeres,⁵⁶ extensión de la enfermedad coronaria,⁵⁷ a la vez que tiene significativa correlación con la resistencia a la insulina.⁵⁸ Hay evidencia de que la utilidad del índice tiene diferencias según la etnia, siendo la correlación con la resistencia a la insulina más vigorosa en sujetos blancos y menos en los negros.⁵⁹ En México, Murguía-Romero, encontró que el índice TG/HDL elevado identificaba en jóvenes mexicanos sanos, típicamente mestizos, a aquellos con resistencia a la insulina, documentada con el índice HOMA.⁶⁰ El índice TG/HDL correlaciona inversamente con la concentración de las partículas de LDL pequeñas y densas, más aterogénicas que las grandes. Un valor de este índice de 3.8 divide la distribución de los fenotipos A y B, siendo este último el que está asociado a partículas más pequeñas, densas y aterogénicas.⁶¹

La relación TG/HDL revela la interacción entre ambas lipoproteínas y puede reflejar diversas alteraciones no sólo relacionadas al metabolismo lipídico. La relación TG/HDL se ha usado como una alternativa de marcador de resistencia a la insulina, más accesible y de costo menor, en relación a métodos como la pinza euglucémica-hiperglucémica o el HOMA-IR, aunque es menos preciso. El uso clínico de la relación TG/HDL como medio de identificación de individuos resistentes a la insulina se complica por el hecho de que su eficacia tiene variación en función del grupo racial analizado, como blancos no «hispanos», estadounidenses de origen mexicano y negros no «hispanos», y también cuando se comparan hombres con mujeres. Salazar y colaboradores⁶² con la finalidad de establecer los puntos

de corte del índice TG/HDL en una población latina encontró un valor de 2.5 en mujeres y 3.5 en hombres. En un estudio efectuado en dos hospitales de la Secretaría de Salud en la Ciudad de México en pacientes no hipertensos, pero con sobrepeso u obesidad, se encontró una asociación significativa entre el índice TG/HDL y la glucosa alterada en ayunas, lo cual puede reflejar en forma indirecta la existencia de resistencia a la insulina.⁶³ La importancia de este índice también fue probada en el estudio OPUS-PRIME⁶⁴ (Figura 1), en el que se observaron bajos valores de la relación TG/HDL en todos los grupos de peso (normal, sobrepeso y obesidad) cuando coincidieron con un estado metabólico normal (ninguno de los factores definitorios de «síndrome metabólico») o «intermedio» (uno o dos de dichos factores) y a la vez valores altos o muy altos, en el dismetabolismo pleno (tres o más de dichos factores). Las alteraciones metabólicas más que en la presencia de obesidad o sobrepeso, se reflejan en la magnitud del índice. Este grupo de estudio apoya el uso universal de este índice por tantos años soslayado, como un útil instrumento señalador de riesgo cardiometabólico y resistencia a la insulina.

Con base en estos resultados se considera una relación TG/HDL > 4 como de aumento de riesgo metabólico y se sugiere realizar estudios en nuestra población para determinar el riesgo cardiovascular.

10. ¿La ANCAM prefiere diseñar un algoritmo propio, hecho a la medida de los mexicanos o adoptar (con o sin modificaciones) alguno de los ya establecidos?

El cálculo de riesgo cardiovascular global se ha convertido en una herramienta fundamental de las guías clínicas de prevención primaria para el tratamiento de la dislipidemia, el concepto de riesgo cardiovascular se refiere a la probabilidad de sufrir enfermedad cardiovascular en un plazo determinado. Aunque la Norma Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2012⁶⁵ para detección, tratamiento y control de las dislipidemias recomienda el puntaje de Framingham, ni éste ni ninguno de los otros baremos se adapta a las características de la población mexicana,

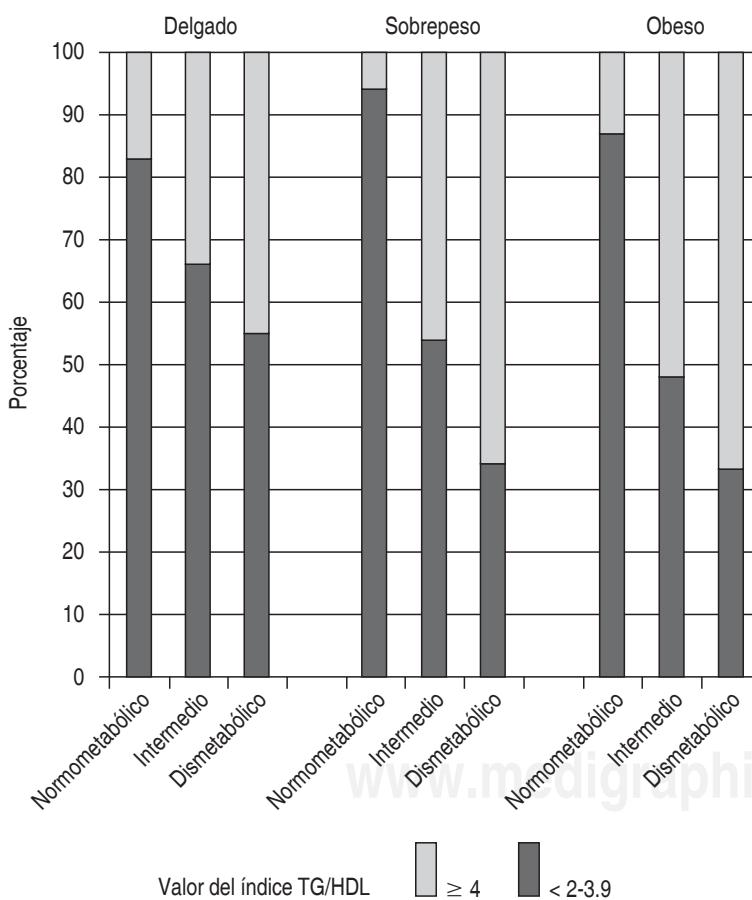


Figura 1. Valores de índice TG/HDL en individuos de los dos géneros, sin enfermedad cardiovascular, con diferentes categorías de índice de masa corporal, de acuerdo a la existencia o no de alteraciones metabólicas.

debido a que el país es un verdadero crisol que mezcla múltiples aportaciones genéticas de variadas raíces. Y aunque en este mosaico genético, la contribución amerindia es la más importante, por diversas razones epigenéticas, socioeconómicas y culturales, hay grandes variedades interétnicas y regionales, que nos hace diferentes a otros países latinoamericanos. Por lo tanto, los mencionados calculadores no son aplicables a nuestro país: el SCORE⁶⁶ subestima el riesgo, en tanto que el puntaje Framingham y el nuevo baremo de la ACC/AHA⁹ lo sobreestiman. Dispersos en el país, hay datos estadísticos oficiales y privados, así como resultados de las observaciones de varias cohortes, de tamaño y valor comparables a los que sirvieron para la elaboración de los baremos extranjeros. No por nacionalismo, sino porque necesitamos nuestras propias estimaciones del riesgo cardiovascular y coronario, de acuerdo a los rasgos de nuestra población, es que es urgente que la comunidad cardiológica y científica del país intente con los datos disponibles construir nuestro propio sistema de estimación. Mientras eso acontece, en otro posicionamiento de la ANCAM, se sugiere un esquema práctico, aplicable al país. En otro posicionamiento, se propondrá una estimación del riesgo, utilizando la escala de GLOBORISK.⁶⁷

11. Cambios terapéuticos del estilo de vida

Los pilares para la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular, consisten en la adopción de un estilo de vida sano, que incluya modificaciones adecuadas en la alimentación, en el tratamiento de la dislipidemia capaces de disminuir las concentraciones de C-LDL y C-no HDL.⁶⁸ Escapa a los límites de este trabajo la descripción extensa de las intervenciones terapéuticas sobre el estilo de vida, incluyendo el plan de alimentación apropiado para la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular.⁶⁹⁻⁷² Hay considerable controversia actual sobre el valor de la «dieta mediterránea», los ácidos omega-3 y la sustitución de los ácidos grasos saturados (generalmente de origen animal) por los monoinaturados, particularmente el ácido oleico que proviene del aceite de oliva, el aguacate y de fuentes animales.^{73,74} En vista del fracaso de las

modificaciones terapéuticas del estilo de vida para reducir la mortalidad, evidenciado en los pacientes con DM del estudio LOOK-AHEAD,⁷⁵ nuestro grupo vería positivo que la ANCAM conjuntara a nutriólogos y a otros especialistas con conocimientos en nutrición, ejercicio físico y manejo de las adicciones, para que se elaboraran las recomendaciones de nuestra asociación, tomando en cuenta la evidencia actual de la importancia de estas medidas, la idiosincrasia alimentaria de nuestro pueblo y las posibilidades económicas de vastos segmentos de nuestra población. El cuadro IV condensa, en forma general, las recomendaciones que a nuestro juicio son más pertinentes.

Se debería discutir en el seno de nuestras asociaciones si es factible recomendar a nivel poblacional, la adopción de una dieta tipo Mediterránea, que podría adaptarse a las condiciones mexicanas (idiosincrasia, usos y costumbres, realidad económica, etc.). Esta dieta originalmente es rica en pan y pastas, pero también en hortalizas, frutas frescas y secas, aceite de oliva, productos lácteos y moderada cantidad de huevo, carne de pescado y pollo y vino.

Finalmente, este grupo de estudio rechaza las conclusiones de un grupo variopinto de autores que desde diferentes trincheras, niegan unos el papel del colesterol y la grasa saturada en la génesis de la aterosclerosis y otros la utilidad y la seguridad de las estatinas, fundados en pocos estudios o metaanálisis, cuya metodología y conclusiones son insuficientes para poner en duda la monumental evidencia que liga el trastorno de los lípidos a la génesis de la enfermedad aterosclerosa. El grupo está preparando un documento en el que posicionaremos nuestra opinión acerca de estos intentos de desarmar una estrategia preventiva y curativa que ha salvado numerosas vidas a lo largo de los años.⁷⁶⁻⁷⁸

12. ¿Cómo elegir el tratamiento farmacológico de las dislipidemias?

En el cuadro V se muestran las indicaciones de los diferentes agentes utilizados actualmente para tratar la dislipidemia, que es posible encontrar en el mercado mexicano.

Si se quiere reducir el C-LDL, los fármacos indicados son las estatinas y la ezetimiba, esta

última siempre asociada a otro agente. Para algunos casos especiales, los modernos inhibidores de la pro-proteína convertasa de la subtilisina/

kekina tipo 9 (PCSK9) son un nuevo y potente recurso para abatir las cifras de C-LDL. La ezetimiba le agrega al poder reductor de la estatina

Cuadro IV. Intervenciones sobre el estilo de vida.

Tipo de intervención	Recomendación
Dieta saludable	Los carbohidratos complejos deben proveer el 50% del aporte calórico; las grasas el 30% y las proteínas el 20%. Del 30% de aporte calórico de las grasas, la proporción de las calorías provista por los diferentes tipos de grasa: saturada/poliinsaturada/monoinsaturada, podría ser 7-10%/10-13%/10% respectivamente. Las grasas <i>trans</i> , con claros efectos aterogénicos, provienen de las modificaciones industriales de la grasa poliinsaturada. Debe reducirse su consumo cuando menos debajo de 2 g al día, sobre todo disminuyendo el consumo de productos industrializados que contengan «grasa vegetal hidrogenada». La cantidad de colesterol dietario influye poco en el nivel de la colesterolemia y no hay razón para limitar el consumo de excelentes alimentos proveedores de excelente proteína, como el huevo. Los fitoesteroles (esteroles y estanoles), son el «colesterol» de las plantas. Cuando son consumidos, compiten con el colesterol por los sitios de absorción intestinal y disminuyen ligeramente las cifras de colesterol sérico. Se les agrega a algunos alimentos, como ciertas mantequillas. Se aconseja consumir más de 30 g de fibra dietaria al día (cereales integrales, leguminosas, fresas y frutillas similares, hortalizas de hojas verdes, otras hortalizas como calabazas y colecitas de Bruselas, peras y manzanas, etc.) Se debe desanimar el consumo de azúcares refinados, como saborizantes (azúcar de mesa) o como componente de pan dulce, galletas, pastelería, golosinas y bebidas y jugos edulcorados. El efecto de los edulcorantes artificiales sobre la microbiota, no los hace atractivos, sobre todo en grandes cantidades. Se debe disminuir a menos de 1,500-2,300 mg el consumo de sodio equivalentes a < 6 g de cloruro de sodio, o sal de mesa), recordando que por lo menos ¾ partes de la sal que se consume proviene de alimentos procesados (industrializados) incluyendo el pan y no del salero. La alimentación diaria debe contener abundante cantidad (medio kg) de frutas y hortalizas. De acuerdo a los nutriólogos, la dieta debe ser suficiente, completa, equilibrada, variada, adecuada e inocua. Habría que agregar que también sabrosa. Debe además contener alimentos funcionales, aquellos que tienen substancias en forma natural o adicionadas, con algún efecto preventivo en la salud humana: los alimentos prebióticos (que poseen ingredientes no digeribles que influencian el crecimiento o la actividad de una o varias bacterias intestinales benéficas como la pectina), los probióticos (que contienen microorganismos vivos, por ejemplo lactobacilos, que ingeridos tienden a mejorar el equilibrio de la microbiota intestinal) y los nutracéuticos (que contienen una o más substancias que ejercen una acción fisiológica específica que trae consigo la prevención o mejoría de enfermedades y estados patológicos, como la epicatequina del cacao, los ácidos grasos ω -3 de algunos peces, el licopeno del jitomate, etc.). Finalmente, el contenido calórico de la dieta debe ser el adecuado para alcanzar o mantener un índice de masa corporal saludable ($< 25 \text{ kg/m}^2$)
Ejercicio	30-40 minutos diarios de ejercicio dinámico ligero o moderado (caminar entre 4 a 7 km/hora) la mayor parte de los días de la semana, agregando por lo menos una o dos sesiones semanales de ejercicio tensional (aparatos de gimnasio, mancuernas, pesas ligeras). Usar lo menos posible el auto y el ascensor
Consumo de alcohol	No es obligado consumir alcohol y no es correcto recomendarlo a personas que no acostumbran beber. A las que lo ingieren habitualmente, hay que recomendar a las mujeres no más de una bebida al día y a los hombres dos, evitando el estado de embriaguez. Una bebida es: una botella o lata de cerveza de 355 mL; una copa de vino de 125 mL o 30 mL de licor destilado
Consumo de tabaco	Absolutamente no recomendable, en cualquier cantidad y en cualquier forma de uso (cigarrillos, cigarrillo electrónico, pipa o mezcla para mascar)
Todas estas intervenciones tienen probados efectos benéficos en el perfil lipídico, complementarios del tratamiento farmacológico. Sólo cuando el trastorno lipídico es modesto, a veces estas modificaciones no farmacológicas son capaces de normalizarlo totalmente. Además del efecto en la mejoría de las cifras (disminución del C-LDL y los TG y aumento del C-HDL), las intervenciones tienen otros mecanismos de protección vascular y cardiaca. Por estas razones, todas estas intervenciones son el pilar de la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular, particularmente de las enfermedades ateroscleróticas, pero en la mayor parte de los pacientes no sustituyen al tratamiento farmacológico.	

Cuadro V. Fármacos hipolipemiantes: efectos sobre los lípidos.			
Fármaco	C-LDL	C-HDL	TG
Estatinas	↓ 18-55%	↑ 3-15%	↓ 7-30%
Ezetimiba	↓ 18-20%	↑ 1-5%	↓ 5-11%
Resinas de intercambio iónico	↓ 15-30%	↑ 3-5%	↑ 1%-↓ 1%
Fibratos	↓ 5-20%	↑ 10-35%	↓ 20-50%
Ácidos ω-3	↑ 20%	-	↓ 20-30%
Inhibidores de la PCSK9	~ ↓ 60-70%	↑ 4-7%	↓ 12-17%

PCSK9: pro proteína convertasa de las proteínas subtilisina/kexina tipo 9.

un 20% y los inhibidores de la PCSK9 > 50%.⁷⁹ Para tratar la hipertrigliceridemia, son los fibratos y en menor medida, los ácidos ω-3, los fármacos indicados. Desgraciadamente, ya no contamos en nuestro mercado con las dos formulaciones de acción prolongada de niacina, una de ellas con un bloqueador de la prostaglandina responsable del enrojecimiento facial provocado por el fármaco. Las resinas de intercambio iónico, sólo se usan en forma excepcional, cuando hay razones para no administrar estatinas. A su débil efecto para reducir el C-LDL se agregan los importantes efectos indeseables gastrointestinales y ocasionalmente, aumento de las cifras de TG.

Estatinas. Las estatinas revolucionaron el tratamiento de las hipercolesterolemias y permitieron reducir mejor que otros fármacos hipolipemiantes el riesgo coronario y cerebrovascular, como ha sido previamente referido, convirtiéndolas en instrumentos indispensables en la prevención primaria y secundaria de la cardiopatía isquémica aterosclerosa. A este respecto hay que señalar que los estudios muestran en forma consistente una reducción del riesgo relativo de 20-22% por cada reducción de 39 mg/dL (1 mmol/L) de C-LDL. La reducción del riesgo absoluto depende del nivel de riesgo inicial y de los valores basales de C-LDL, entre más alto el riesgo y el C-LDL, mayor será el beneficio de la reducción. Las estatinas inhiben selectiva e incompletamente a la enzima reductasa de la 3-hidroxi-3 metilglutaril coenzima A (HMG-CoA),⁸⁰ que determina la velocidad de síntesis de colesterol, lo que trae como consecuencia una regulación al alza de los receptores hepá-

ticos de C-LDL, disminuyendo de esta forma los niveles plasmáticos de la misma. Este mecanismo explica que en condiciones donde el receptor LDL hepático está disminuido o defectuoso (hipercolesterolemia familiar hetero y homocigota), las estatinas tengan menor o inclusive nulo beneficio. Aparte de este efecto hipocolesterolemiantre, los llamados efectos pleiotrópicos⁸¹ les dan un beneficio adicional a favor de la salud funcional y estructural de las arterias. Dependiendo del bloqueo de la síntesis de isoprenoides (metabolitos intermedios en la síntesis hepática de colesterol relacionados con la puesta a andar de numerosos procesos celulares adversos), las estatinas ejercen efectos benéficos⁸² antiinflamatorios y antioxiodantes, de modulación inmunológica, antiproliferativa y anticoagulante. Parece ser que la mayor biodisponibilidad de óxido nítrico, es uno de los mecanismos moleculares involucrados en la pleiotropía de las estatinas.⁸²

En el cuadro VI se exhibe la potencia de las diversas estatinas que se encuentran en el mercado mexicano. Nuestras asociaciones se deberían pronunciar enérgicamente en contra del uso de la pravastatina de 10 mg que se sigue empleando a granel en las unidades de primer contacto de la seguridad social. La pravastatina es una de las más débiles estatinas y a esas dosis homeopáticas, es absolutamente inútil, sobre todo en pacientes de riesgo elevado (con DM o enfermedad CV establecida) que requieren que el C-LDL descienda a niveles fisiológicos < 70 mg/dL.

Las nuevas Guías de la American Heart Association/American College of Cardiology⁹ cons-

Cuadro VI. Potencia reductora del C-LDL de diversas estatinas solas o en combinación.

Estatina	Dosis (mg/día)			
	10	20	40	80
Fluvastatina XL	-			29-34%
Lovastatina	-	27-29%	31-34%	40%
Pravastatina	19%	24-27%	34%	37%
Pitavastatina	1 mg: 28-30%	2 mg: 36%	4 mg: 42-45%	-
Simvastatina	28%	35%	41%	46%
Atorvastatina	34-38%	41-46%	48-51%	55%
Rosuvastatina	45-51%	57%	63%	65%
Dosis (mg/día)				
Combinación	10/10	20/10	40/10	80/10
Simvastatina/ezetimiba	46%	51%	55%	65%

Tomado de: Galeana C y cols. Dislipidemias.⁸³

triñen a sólo cuatro categorías a los pacientes que debieran ser medicados con estatinas, con base en la evidencia disponible: a) individuos con evidencia clínica enfermedad aterosclerótica, b) individuos con cifras de C-LDL ≥ 190 mg/dL, c) pacientes con DM, en edades entre 40 y 75 años y C-LDL entre 70 y 189 mg/dL y d) individuos sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica y sin DM, con edades entre 40 y 75 años, con C-LDL entre 70 y 189 mg/dL y riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica $\geq 7.5\%$. El problema de las guías es que privilegian las pruebas estadísticas sobre el buen juicio clínico. ¿Qué haría la mayor parte de los clínicos practicantes ante un paciente joven, sin otros factores de riesgo, excepto una colesterolemia LDL elevada de 165 mg/dL y con riesgo a 10 años para cardiopatía isquémica y EVC menor del 1%? Si se le tratara sólo con una dieta vegetariana, aparte del problema de la adherencia, sólo reduciría menos del 10% la cifra de C-LDL. Estamos ciertos de que la mayor parte de nosotros lo trataríamos con estatinas, porque sabemos que las consecuencias de esa elevada concentración, tarde que temprano, desembocarían en serios problemas ateroscleróticos, quizás no a 10 años, sino en lapsos más prolongados. En lugar de complicar demasiado

las diferentes opciones terapéuticas, generando algoritmos complejos, difíciles de seguir en la medicina de la vida real, este grupo de estudio considera que hay que simplificar el procedimiento de decisión, sobre la base de los siguientes conceptos:

1. El valor natural del C-LDL de la especie humana es de 50-70 mg/dL.
2. Como ya se explicó, no hay ninguna evidencia de que alcanzar estas cifras fisiológicas, produzca ningún daño.
3. En la mayor parte de los individuos, las estatinas poderosas (atorvastatina, rosuvastatina o las diferentes combinaciones de simvastatina, atorvastatina o rosuvastatina con ezetimiba) logran con relativa facilidad alcanzar esas cifras en corto tiempo, reduciendo a $\geq 50\%$ las cifras de C-LDL basal.
4. Con ese nivel de C-LDL ocurren los mayores descensos del riesgo aterosclerótico y se detiene el avance del proceso aterogénico. Hay a veces regresión anatómica de la placa con ganancia del diámetro luminal, pero más frecuentemente se logra la mejoría de la función endotelial y la conversión de las placas vulnerables en estables, lo que se traduce en menos eventos aterotrombóticos.

5. La tolerabilidad de las estatinas es muy buena y la ocurrencia de efectos indeseables peligrosos es relativamente baja (menos de 5% en estudios controlados).
6. Los pacientes con riesgo cardiovascular alto y muy alto deben ser tratados, si no hay contraindicación real, con las estatinas poderosas ya mencionadas, a fin de conseguir la reducción del 50% de la cifra basal o valores del C-LDL < 70 mg/ e idealmente < 50 mg/dL. Son pacientes de *muy alto riesgo*: a) todos los que ya han sufrido un episodio clínico de enfermedad cardiovascular aterosclerosa (coronaria, cerebral o periférica); b) todos los que sin haber sufrido un episodio clínico tienen manifestaciones claras de enfermedad aterosclerosa asintomática detectada por aumento del grosor íntima-media carotídeo, puntaje elevado de calcio coronario o evidencia a través de imágenes (angio-tac multicorte o resonancia magnética, etc.); c) todos los pacientes con riesgo calculado con método GLOBORISK $\geq 10\%$; d) los pacientes con DM, de cualquier tipo, independientemente de las cifras de colesterolemia LDL, en presencia de enfermedad cardiovascular clínica o subclínica, daño de órgano blanco o la presencia de otros 2 factores de riesgo mayor; e) todos los pacientes con la llamada tríada lipídica, particularmente los que sufren el llamado SM. En ellos es igualmente importante tratar la hipertrigliceridemia; f) todos los pacientes con cifras cercanas o mayores de 180 mg/dL del C-LDL y otros datos de hipercolesterolemia familiar.

La meta terapéutica en estos grupos es un C-LDL < 70 mg/dL. Hay otro grupo de *riesgo intermedio* (GLOBORISK de 2 a 4%) conformado por pacientes con C-LDL entre 100 y 179 mg/dL, generalmente con otros factores de riesgo, como HAS, hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteínaemia, obesidad, tabaquismo, etc., en quienes, aunque no haya evidencias, conviene reducir el C-LDL a menos de 100 mg/dL, utilizando o estatinas poderosas a dosis no plenas, o dosis apropiadas de estatinas de moderada potencia (30-40% de reducción) (simvastatina 40 mg, simvastatina/ezetimiba 10/10 o pitavastatina 2-4 mg). De acuerdo al criterio clínico de cada quien, con cifras de C-LDL entre 160-179 mg/

dL, aunque la estimación del riesgo no arroje grandes puntajes, se justifica clínicamente emplear estatinas poderosas o de potencia intermedia, porque intuitivamente, aunque no haya estudios probatorios, se debe reducir el riesgo de complicaciones ateroscleróticas a muy largo plazo. En el grupo de *bajo riesgo*, conformado por individuos con 0 a 1 factor de riesgo mayor (excepto tabaquismo), o GLOBORISK de 1%, aquellos con C-LDL > 130 mg/dL, el clínico, de acuerdo con el paciente, puede intentar modificar los patrones del plan de alimentación e implementar un programa de ejercicio, y si no se logra reducir el C-LDL < 100 mg/dL, puede administrarse una estatina de poderío medio a bajas dosis o una estatina débil a dosis moderadas (pravastatina, 20 mg o pitavastatina, 1 mg).

La reciente introducción de los inhibidores de la PCSK9, de indudable valía para lograr reducciones importantes del C-LDL, ha puesto al día la discusión de dos problemas que abogarán por el mayor uso de los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9, pese a su muy elevado costo: la intolerancia a las estatinas y la falla terapéutica para alcanzar las metas ya mencionadas. Los únicos efectos indeseables importantes de las estatinas son la afectación de los músculos esqueléticos, la aparición de DM y el aumento de la concentración de enzimas hepáticas. Las mialgias (caracterizadas por dolores musculares sin elevación significativa de creatincinasa, CK), la miositis (evidenciada por dolor y/o impotencia funcional más CK elevada > 10 veces sobre el límite normal) y la temible, a veces mortal, rabdomiólisis (con elevaciones de CK > de 10,000 UI/L y elevación significativa de la concentración de creatinina sérica),⁸⁴ son las manifestaciones clínicas del daño a la musculatura esquelética. Esta complicación es sin duda el evento adverso más frecuente asociado al uso de estatinas. El efecto deletéreo sobre la musculatura esquelética se debe a la acción de estos compuestos sobre la función mitocondrial, la inhibición de la coenzima 10, la depleción de colesterol en el sarcolema y la alteración de la señalización y homeostasis del calcio, entre otros efectos.⁸⁴ Es muy difícil en estudios clínicos juzgar la relación entre las mialgias, una condición sumamente frecuente en la población general y secundaria a numerosos procesos, con la administración de las estatinas. En estudios controlados, la in-

cidencia de mialgias en pacientes tratados con estatinas varía del 1.5 al 10%⁷⁷ (5% en promedio), pero es quizás el doble de la que presenta la población no usuaria. Sin evidencias sólidas, algunos detractores de las estatinas afirman que la incidencia de estas molestias puede alcanzar hasta el 20%, cifra que parece improbable, a la luz de la experiencia mundial y la personal de muchos de nosotros, aunque tampoco dispongamos de datos duros para refutar el aserto antiestatínico. Diversas acciones como cambiar de estatina, disminuir la dosis, saltar los días de administración o usar las que mejor se toleran (aunque a la vez sean las más débiles, como la pravastatina y la fluvastatina) puede disminuir o hacer desaparecer la molestia.⁸⁵ Los casos más graves de miopatía y rabdomiolisis⁸⁶ son raros, con incidencias informadas que van desde 1:1,000 hasta 1:10,000 personas por año tratadas con las dosis usuales de estos fármacos.^{86,87} El aumento de las enzimas hepáticas indicador de severa hepatotoxicidad se observa muy infrecuentemente durante la terapia crónica con estatinas (≤ 2 casos por millón de pacientes-años),⁸⁸ por lo que no se aconseja la monitorización rutinaria de la función hepática en los usuarios de estatinas. Y aunque se recomienda la determinación de las enzimas hepáticas antes del inicio de la terapia, las estatinas pueden usarse en receptores de trasplante hepático, en pacientes con hígado graso y con hepatitis autoinmune.⁸⁸ En los usuarios de estatinas, el riesgo de diabetes incidental varía del 9 al 22%.^{89,90} Sin embargo, la reducción del riesgo coronario que originan las estatinas otorga tal beneficio que disminuye la importancia del efecto diabetogénico, aunque obliga a vigilar estrechamente a los pacientes con riesgo de DM, a implementar modificaciones del estilo de vida y al uso de metformina profiláctica.

La falla terapéutica de las estatinas es otro problema que necesita mayor estudio y consideración, porque en la práctica corriente, en pacientes adherentes al tratamiento, el uso de estatinas poderosas, a las dosis adecuadas, asegura que en la vasta mayoría de los casos se logren las metas. Atorvastatina y rosuvastatina a dosis subóptimas, lograron que más de 90% de los pacientes de riesgo bajo y moderado alcanzaran las metas terapéuticas de C-LDL.⁹¹ Sin embargo, un estudio en la Ciudad de Méxi-

co, llevado a cabo antes del lanzamiento de la rosuvastatina, evidenció que en los pacientes de mayor riesgo, se obtuvieron las tasas más bajas de control,⁹² fenómeno también observado en aquellos años en los Estados Unidos.⁹³ En la última estimación realizada en los Estados Unidos, la encuesta NANHES (National Nutrition and Health Survey, 2007-2008) encontró que el 76.8% de los pacientes de alto riesgo encuestados habían alcanzado los valores meta.⁹⁴ Con excepción de los casos de hipercolesterolemia familiar, en el resto de los casos de hipercolesterolemia común o poligénica, las estatinas potentes o las combinaciones con ezetimiba, logran las reducciones del 50% del LDL basal necesarias para lograr colesterolemias LDL de 50-70 mg/dL en pacientes de alto y muy alto riesgo.^{94,95} El hecho de que los pacientes mexicanos, sean aparentemente malos absorbedores del colesterol intestinal, ayuda a que la adición de ezetimiba a cualquier estatina poderosa, de poder intermedio o débil, logre en cualquier forma alcanzar las metas terapéuticas, inclusive en pacientes de alto riesgo.⁹⁶ Las principales causas por las que no se alcancen las metas terapéuticas es la poca adherencia del paciente, el uso de estatinas de débil o mediana potencia, el uso de dosis subóptimas o la administración de preparados similares que no alcanzan las normas de los genéricos equivalentes.

Anticuerpos monoclonales contra la PCSK9

Diversas mutaciones de receptor LDL, de la apo B o la PCSK9 pueden causar una forma especialmente severa de hipercolesterolemia familiar, homo- o heterocigótica, caracterizada por cifras de colesterol LDL ≥ 190 -200 mg/dL, resistencia al tratamiento óptimo con estatinas, riesgo aterosclerótico muy elevado y xantomas tendinosos. Antes de la aparición de los anticuerpos monoclonales contra la PCSK9, sustancia que degrada los receptores hepáticos de LDL, el tratamiento de la hipercolesterolemia heterocigota (porque para los muy raros casos homocigotos no hay otros tratamientos más que la plasmaférésis y el trasplante hepático), era el tratamiento combinado de altas dosis de hipocolesterolemiantes. Dos anticuerpos monoclonales contra la PCSK9 han sido recientemente introducidos en el mercado mexicano:

alirocumab y evolocumab, con perfiles parecidos, que logran espectaculares descensos de las cifras de C-LDL y la reducción del riesgo cardiovascular.^{97,98} Recientemente, el estudio FOURIER²⁸ con el uso de evolocumab, agregado al tratamiento estándar con estatinas, en una muestra de 27,564 pacientes con enfermedad aterosclerótica y cifras de C-LDL ≥ 70 mg/dL a dos años, demostró una reducción, si no muy importante, sí significativa del riesgo cardiovascular, del 15% de la incidencia del punto final primario formado por muerte cardiovascular, infarto de miocardio, EVC, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria.

Este grupo de estudio de nuestras asociaciones tiene las siguientes recomendaciones en torno a las indicaciones de estos nuevos fármacos, que son sin duda alguna un importante paso en el control de estas formas graves de hipercolesterolemia.

Están indicados los inhibidores de la PCSK9:

1. En pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, sin enfermedad cardiovascular con C-LDL > 100 mg a pesar de estar recibiendo tratamiento óptimo.
2. En pacientes sin enfermedad cardiovascular, pero con muy alto riesgo con un C-LDL > 130 mg/dL pese a tener tratamiento óptimo. En esta categoría se incluyen los pacientes con diversos factores de riesgo o pacientes con DM con daño a órgano blanco o factores de riesgo asociados como hipertensión, dislipidemia o tabaquismo.
3. En pacientes con hipercolesterolemia familiar y cardiopatía isquémica con C-LDL > 70 mg/dL a pesar de tener tratamiento con estatinas en dosis máxima tolerada, con o sin ezetimiba. El objetivo en estos pacientes es lograr un C-LDL < 70 mg/dL.
4. Pacientes con enfermedad arterial coronaria documentada con C-LDL > 70 mg/dL a pesar de tener tratamiento con estatinas en dosis máxima tolerada, con o sin ezetimiba. En este perfil se incluyen a los pacientes con infarto de miocardio previo u otro tipo de síndrome coronario agudo, pacientes sometidos a revascularización quirúrgica o intervención coronaria percutánea, historia de evento vascular cerebral isquémico, enfermedad arterial periférica

o enfermedad aterosclerótica detectada por imagen (ultrasonido carotídeo o angiografía coronaria).

5. En pacientes con alto riesgo o muy alto riesgo cardiovascular que presentan verdadera intolerancia a las estatinas.

El elevado precio de estos fármacos (alrededor de 5,000 USD al año en México) obliga a ser muy cuidadoso en la selección de los candidatos a este tipo de terapia. No se pueden banalizar las presuntas molestias de la miopatía y dar por sentado que cualquier dolor o debilidad muscular o los calambres que muchos pacientes tienen por diferentes causas, sean atribuibles a la administración de estatinas, sobre todo si los síntomas no están asociados a elevaciones importantes de la CK. En el mismo tenor, la supuesta falla de las estatinas debe de establecerse una vez que se hayan descartado las causas más frecuentes del fracaso terapéutico: pobre adherencia, dieta excesiva en grasa saturada, hipotiroidismo, uso de dosis no máximas de estatinas o selección inapropiada de estatinas débiles como la pravastatina o la fluvastatina.

FIBRATOS Y ÁCIDOS OMEGA-3

Los fibratos son un grupo de fármacos que activan los receptores nucleares PPAR-alfa y la transcripción de distintos genes que actúan sobre el metabolismo lipídico. Su efecto primordial es disminuir los triglicéridos plasmáticos un 20-50%, con un aumento 10-15% del C-HDL y un efecto poco notable sobre los niveles de C-LDL. Los efectos benéficos de los fibratos han sido contradictorios, según el diseño de los diferentes estudios que han utilizado los fibratos como tratamiento único, el *Helsinki Heart Study* (HHS),³⁸ el *Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial* (VA-HIT),⁴¹ el *Bezafibrate Infarction Prevention study* (BIP)⁹⁹ y estudio FIELD,¹⁰⁰ este último el mayor ensayo prospectivo hecho hasta ahora sobre lípidos en pacientes con DM2, con o sin enfermedad cardiovascular previa. En este ensayo, el tratamiento con fenofibrato se asoció a una reducción no significativa del 11% en la variable principal (muerte por enfermedad coronaria e infarto de miocardio no fatal), resultados coincidentes con los tres primeros estudios, en los cuales no hay

reducción de la mortalidad total. En el estudio ACCORD (*Action Control Cardiovascular Risk in Diabetes*)¹⁰¹ donde se analizó la combinación de fenofibrato con simvastatina frente a monoterapia con estatina, la combinación no redujo de forma significativa el evento primario de mortalidad cardiovascular, infarto no fatal o EVC no fatal. Sin embargo, en los pacientes con triglicéridos por encima de 200 mg/dL y C-HDL inferior a 35 mg/dL, la reducción de riesgo de mortalidad cardiovascular, infarto o ictus alcanzó el 31%, con un NNT (número necesario a tratar) de sólo 20 individuos para evitar un episodio mórbido o mortal.

Un aspecto importante de estos cinco ensayos es el hecho de que la mayoría de los sujetos incluidos tenían triglicéridos < 200 mg/dL, de modo que los resultados negativos no son sorprendentes. Los análisis de subgrupos de todos estos estudios demostraron el beneficio de los fibratos en la dislipidemia aterogénica (triglicéridos ≥ 204 mg/dL y C-HDL ≤ 34 mg/dL), disminuyendo significativamente el riesgo relativo 71% en los pacientes dislipidémicos en el estudio de Helsinki, 40% en el de bezafibrato, 27% en el estudio de veteranos, 23% en el FIELD y (ya se dijo) 31% en el ACCORD.¹⁰²

En casos de hipertrigliceridemia grave los fibratos son los fármacos de elección con el fin de disminuir el riesgo de pancreatitis y su empleo en combinación con estatinas en el tratamiento de la dislipidemia aterogénica, tal como lo recomienda la EMA (agencia europea de medicamentos).

Los fibratos deberán ajustarse en pacientes con insuficiencia renal con estadios 2 y 3 y están contraindicados en la insuficiencia renal grave. El gemfibrozil es el fibrato con mayor potencial de interacciones y su asociación con estatinas está contraindicada.

El fenofibrato es el miembro de esta familia mejor tolerado, inclusive asociado a estatinas. Desgraciadamente, el fenofibrato genérico tiene una biodisponibilidad tan baja, que es prácticamente inútil. Las preparaciones farmacéuticas con micronización de la molécula aumentan considerablemente su absorción y biodisponibilidad.

Los ácidos omega 3 (EPA o DHA) en dosis altas tienen efectos hipolipemiantes, fundamentalmente sobre triglicéridos plasmáticos,¹⁰³

tanto en situación de ayuno como en la etapa postprandial. La suplementación de 2-4 g de EPA-DHA por día, reduce los triglicéridos entre 20-40%, con incremento de C-HDL de 5-8% y disminuciones no significativas de C-LDL.

Los omega-3 modulan diversos genes relacionados con el metabolismo lipídico e inhiben la síntesis hepática de las VLDL y por lo tanto reducen los niveles de triglicéridos. Se les atribuyen además acciones antitrombóticas, antiarrítmicas y antiinflamatorias.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Sin embargo, en un reciente metaanálisis sobre mortalidad total y cardiovascular, no se encontraron beneficios.¹⁰⁷ Consideramos que en cualquier forma, los ácidos omega-3 tienen un lugar, aunque sea modesto, como coadyuvantes en la terapia de las alteraciones de los lípidos. Si el tratamiento con estatinas o fibratos no controla los niveles de triglicéridos, es recomendable adicionar ácidos omega-3. La asociación con estatinas o su uso en pacientes polimedicados tiene un bajo riesgo de interacciones farmacológicas y su empleo en el tratamiento de la hipertrigliceridemia en pacientes con insuficiencia renal es adecuado y con mínimo riesgo, ya que la excreción renal es muy baja.

CONCLUSIÓN

Ésta es la propuesta que el grupo de estudio de nuestras asociaciones coaligadas sobre lípidos hace a nuestra comunidad y a otras sociedades hermanas. No se trata de una guía completa sino una declaración de nuestra posición sobre diversos tópicos del diagnóstico y tratamiento de los trastornos de los lípidos. No es un documento cerrado y definitivo, sino que está abierto a las críticas y modificaciones que nuestra comunidad se sirva señalar. La mayor parte de los posicionamientos están fundados en sólidas evidencias, pero otros más se derivan del buen juicio clínico y la experiencia colectiva, por lo que pueden ir a contracorriente de las ideas dominantes expresadas por diversas instancias extranjeras. En este como en otros tópicos, el país requiere sus propias reglas, habida cuenta de las características *sui generis* de nuestra población, basadas en investigaciones propias de las que ya hay una gran cantidad de datos dispersos a lo largo y ancho del país. Esta tarea es, desde luego, impostergable.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Fact sheet. Cardiovascular diseases. (Consultado 16 julio, 2017) ://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/.
2. Stamler J, Wentworth DN, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 1986; 256 (20): 2823-2828.
3. Stamler J, Daviglus ML, Garside DB, Dyer AR, Greenland P, Neaton JD. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA*. 2000; 284: 311-318.
4. Castelli WP, Garrison KJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA*. 1986; 256 (20): 2835-2838.
5. La Rosa JC, Hunninghake D, Bush D, Criqui MH, Getz GS, Goto AM Jr. et al. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease: A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association. *Circulation*. 1990; 81 (5): 1721-1733.
6. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1425-1435.
7. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1495-1504.
8. Meaney E. The «Guidelines disease» («guidemanía»). *Rev Mex Cardiol*. 2016; 27: 4-6.
9. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CB, Blum CB, Eckel RH et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2889-2934.
10. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37: 2999-3058.
11. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
12. Meaney A, Ceballos-Reyes G, Gutiérrez-Salmean G, Samaniego-Méndez V, Vela-Huerta A, Alcocer L et al. Cardiovascular risk factors in a Mexican middle-class urban population. The Lindavista Study. Baseline data. *Arch Cardiol Mex*. 2013; 83 (4): 249-256.
13. Rivera JA, Barquera S, Campirano F, Campos I, Safdie M, Tovar V. Epidemiological and nutritional transition in México: Rapid increase of non-communicable chronic diseases and obesity. *Public Health Nutr*. 2002; 5 (1A): 113-122.
14. Meaney E, Gutiérrez-Salmean G, Fanghanel Salmón G, Sánchez Reyes L, Ceballos Reyes G. Posicionamiento de la ANCAM en torno al riesgo cardiometabólico del sobrepeso y la obesidad. En prensa.
15. Grundy SM. Atherogenic dyslipidemia: lipoprotein abnormalities and implications for therapy. *Am J Cardiol*. 1995; 75 (6): 45B-52B.
16. Estrada-García T, Meaney A, López-Hernández D, Meaney E, Sánchez-Hernández O, Rodríguez-Arellano E et al. Hypertension and lipid triad are the most important attributable risks for myocardial infarction in a middle class urban Mexican population. *Ann Nutr Metab*. 2013; 63 (Suppl 1): 1-1960.
17. Upadhyay RK. Emerging risk biomarkers in cardiovascular diseases and disorders. *J Lipids*. 2015; 2015: ID 971453.
18. Bairaktari E, Elisaf M, Tzallas C, Karabina SA, Tselepis AD, Siamopoulos KC et al. Evaluation of five methods for determining low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in hemodialysis patients. *Clin Biochem*. 2001; 34 (8): 593-602.
19. Friedewald WT, Levy IR, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972; 18 (6): 499-502.
20. Cordova CM, Schneider CR, Juttel ID, Cordova MM. Comparison of LDL-cholesterol direct measurement with the estimate using the Friedewald formula in a sample of 10,664 patients. *Arq Bras Cardiol*. 2004; 83 (6): 482-7; 476-81.
21. Deeg M. Lipid topics. Available in: <http://www.ptsdiagnostics.com/uploads>
22. Ahumada AM, Calzada LR, Canale HJ, Cardona ME, Cardoso SG y cols. Recomendaciones de la Segunda Reunión de Expertos en Dislipidemias Organizada por la Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis y sus complicaciones, A.C. Lineamientos sobre la detección el manejo diagnóstico y el tratamiento dietario y farmacológico de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia. *Rev Mex Cardiol*. 1996; 7: 7-24.
23. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baun H, Brucker E et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J*. 2016; 37 (25): 1944-1958.
24. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003; 326: 1423.

25. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicinoet C et al. 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 (9493): 1267-1278.
26. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL et al. Triglycerides-rich lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: Evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011; 32: 1345-1361.
27. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2387-2397.
28. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Eng J Med*. 2017; 376: 1713-1722.
29. Koenig W, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in patients with European Systematic Coronary Risk Evaluation Risk \geq 5% or Framingham Risk $>$ 20%. Post hoc Analyses of the JUPITER Trial requested by European Health Authorities. *Eur Heart J*. 2011; 32 (1): 75-83.
30. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006; 295 (13): 1556-1565.
31. Liu J, Zeng FF, Liu ZM, Zhang CX, Ling WH, Che YM. Effects of blood triglycerides on cardiovascular and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 61 prospective studies. *Lipids Health Dis*. 2013; 12: 159.
32. Murad MH, Hazem A, Coto-Yglesias F, Dzyubak S, Gupta S, Banco I et al. The association of hypertriglyceridemia with cardiovascular events and pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocrine Disorders*. 2012; 12: 2.
33. Yuan G, Al-Shali KZ, Hegle RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ*. 2007; 176 (8): 1113-1120.
34. Antonios N, Angiolillo DJ, Silliman S. Hypertriglyceridemia and ischemic stroke. *Eur Neurol*. 2008; 60: 269-278.
35. Andersen P. Hypercoagulability and reduced fibrinolysis in hyperlipidemia: relationship to the metabolic cardiovascular syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992; 20 (Suppl 8): S29-S31.
36. Pfeffer MA, Sacks FM, Moyé LA, Brown L, Rouleau JL, Hartley LH et al. Cholesterol and recurrent events: a secondary prevention trial for normolipidemic patients. *Am J Cardiol*. 1995; 76: 98C-106C.
37. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic 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: 1349-1357.
38. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK et al. Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987; 317 (20): 1237-1245.
39. Assman G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (The PROCAM Experience). *Am J Cardiol*. 1992; 70 (7): 733-737.
40. Asztalos BF, Cupples LA, Demissie S, Horvath KV, Cox CE, Batista MC et al. High-density lipoprotein subpopulation profile and coronary heart disease prevalence in male participants of the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24: 2181-2187.
41. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285 (12): 1585-1591.
42. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*. 1986; 8 (6): 1245-1255.
43. The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014; 371: 203-212.
44. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL Cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2255-2266.
45. Miller NE. Cholesteryl ester transfer protein: ace of spades, queen of hearts, or the joker? *Front Pharmacol*. 2015; 6: 145.
46. Kosmas CE, DeJesus E, Rosario D, Vittorio TJ. CETP inhibition: Past failures and future hopes. *Clin Med Insights Cardiol*. 2016; 10: 37-42.
47. Nicholls SJ, Lincoff A, Barter P, Brewer HB, Fox K, Gibson CM et al. Late-Breaking Clinical Trials II. The ACCELERATE trial: impact of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor evacetrapib on cardiovascular outcome. Presented at the 65th Annual Scientific Session and Expo of the American College of Cardiology. April 2-4, 2016; Chicago, IL.
48. Landray MJ, Reveal Collaborative Group, Bowman L, Chen F, Sammons E, Hopewell JC, Wallendszus K et al. Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid-modification (REVEAL)-A large-scale, randomized, placebo-controlled trial of the clinical effects of anacetrapib among people with established vascular disease: trial design, recruitment, and baseline characteristics. *Am Heart J*. 2017; 187: 182-190.
49. Gordts SC, Singh N, Muthuramu I, De Geest B. Pleiotropic effects of HDL: towards new therapeutic areas for HDL-targeted interventions. *Curr Mol Med*. 2014; 14: 481-503.
50. Mahdy Ali K, Wonnerth A, Huber K, Wojta J. Cardiovascular disease risk reduction by raising HDL cholesterol – current therapies and future opportunities. *Br J Pharmacol*. 2012; 167 (6): 1177-1194.
51. Sini S, Jayakumari N. Functionally defective high density lipoprotein is pro-oxidant: a deviation from normal atheroprotective character. *Inter J Nutr Food Sci*. 2013; 2: 92-101.
52. Meaney E, Sierra-Vargas P, Meaney A, Guzmán-Grenfell M, Ramírez-Sánchez I, Hicks JJ et al. Does

- metformin increase paraoxonase activity in patients with the metabolic syndrome? Additional data from the MEFISTO study. *Clin Transl Sci.* 2012; 5 (3): 265-268.
53. Alexander ET, Tanaka M, Kono M, Saito H, Rader DL, Phillips MC et al. Structural and functional consequences of the Milano mutation (R173C) in human apolipoprotein A-1. *Lipid Res.* 2009; 50 (7): 1409-1419.
54. Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res.* 2005; 96 (12): 1221-1232.
55. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation.* 1997; 96 (8): 2520-2525.
56. Bittner V, Johnson BD, Zineh I, Rogers WJ, Vido D, Marroquin OC et al. The TG/HDL Cholesterol Ratio predicts all cause mortality in women with suspected myocardial ischemia: A report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J.* 2009; 157 (3): 548-555.
57. Lemos da Luz P, Favarato D, Faria-Neto JR Jr, Lemos P, Palandri Chagas AC. High Ratio of Triglycerides to HDL-Cholesterol predicts extensive coronary disease. *Clinics.* 2008; 63 (4): 427-432.
58. Ray S, Talukdar A, Sonthalia N, Saha M, Kundu S, Khanra D et al. Serum lipoprotein ratios as markers of insulin resistance: A study among non-diabetic acute coronary syndrome patients with impaired fasting glucose. *Indian J Med Res.* 2015; 141 (1): 62-67.
59. Kim-Dorner SJ, Deuster PA, Zeno SA, Remaley AT, Poth M. Should triglycerides and the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio be used as surrogates for insulin resistance? *Metabolism.* 2010; 59: 299-304.
60. Murguía-Romero M, Jiménez-Flores JR, Sigrist-Flores SC, Espinoza-Camacho MA, Jiménez-Morales M, Piña E et al. Plasma triglyceride/HDL-cholesterol ratio, insulin resistance, and cardiometabolic risk in young adults. *J Lipid Res.* 2013; 54 (10): 2795-2799.
61. Hanak V, Munoz J, Teague J, Stanley A Jr, Bittner V. Accuracy of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio for prediction of the low-density lipoprotein phenotype B. *Am J Cardiol.* 2004; 94 (2): 219-222.
62. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Leiva Sisnieguez CE, March CE, Balbín E et al. Comparison of the abilities of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio and the metabolic syndrome to identify insulin resistance. *Diab Vasc Dis Res.* 2013; 10 (4): 346-352.
63. Hernández-Vite Y, Elizalde-Barrera CI, Flores-Alcántara MG, Vargas-Ayala G, Loreto-Berna ML. Asociación entre el índice triglicéridos/colesterol HDL y la glucosa alterada en ayuno en pacientes normotensos con obesidad y sobrepeso. *Med Int Mex.* 2015; 31 (5): 507-515.
64. Fanghanel-Salmón G, Gutiérrez-Salmeán G, Samaniego V, Meaney A, Sánchez-Reyes L, Navarrete U et al. Obesity phenotypes in urban middle-class cohorts: the PRIT-LINDAVISTA merging evidence in Mexico: the OPUS-PRIME study. *Nutr Hosp.* 2015; 32 (1): 182-188.
65. Norma Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2012. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/037ssa202.html>
66. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003; 24 (11): 987-1003.
67. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3 (5): 339-355.
68. Buttar HS, Li T, Ravi N. Prevention of cardiovascular diseases: Role of exercise, dietary interventions, obesity and smoking cessation. *Exp Clin Cardiol.* 2005; 10 (4): 229-249.
69. Mannu GS, Zaman MJ, Gupta A, Rehman HU, Myint PK. Evidence of lifestyle modification in the management of hypercholesterolemia. *Curr Cardiol Rev.* 2013; 9 (1): 2-14.
70. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, Hubbard VS, de Jesus JM, Lee I-M et al. 2013 AHA/ACC Guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014; 129 [Suppl 2]: S76-S99.
71. Kris-Etherton P, Daniels SR, Eckel RH, Engler M, Howard BV, Krauss RM et al. Summary of the scientific conference on dietary fatty acids and cardiovascular health: conference summary from the nutrition committee of the American Heart Association. *Circulation.* 2001; 103 (7): 1034-1039.
72. Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society. An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia-Full report. *J Clin Lipidol.* 2014; 8: 29-60.
73. García-Fernández E, Rico-Cabanas L, Rosgaard N, Estruch R, Bach-Faig A. Mediterranean diet and cardiometabolism: A review. *Nutrient.* 2014; 6 (9): 3474-3350.
74. Yang X, Zhang Y, Lin J, Pen A, Ying C, Cao W et al. A lower proportion of dietary saturated/monounsaturated/polyunsaturated fatty acids reduces the expression of adiponectin in rats fed a high-fat diet. *Nutr Res.* 2012; 32 (4): 285-291.
75. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *NEJM.* 2013; 369: 145-154.
76. Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W, Mohan V et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2017; 390: 2050-2062.
77. DuBrow R, de Lorgeril M. Cholesterol confusion and statin controversy. *World J Cardiol.* 2015; 7 (7): 404-409.
78. Ravnkov U, Diamond DM, Hama R, Hamazaki T, Hammarskjöld B, Hynes N et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJ. open* 6.6 (2016): e010401.
79. McKenney JM. Understanding PCSK9 and anti-PCSK9 therapies. *J Clin Lipidol.* 2015; 9 (2): 170-186.
80. Stancu C, Sima AJ. Statins: mechanism of action and effects. *Cell Mol Med.* 2001; 5 (4): 378-387.

81. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005; 45: 89-118.
82. Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins: Basic research and clinical perspectives. *Circ J.* 2010; 74 (8): 818-826.
83. Galeana C, Meaney Martínez A, Meaney E. Dislipidemias. En Navarro Robles J (editor). *Medicina Cardiovascular. Asociación Nacional de Cardiólogos de México/Masson Doyma México, S.A.* Ciudad de México 2012, pp. 22-41.
84. Bitzur R, Cohen H, Kamari Y, Harats D. Intolerance to statins: Mechanisms and management. *Diabetes Care.* 2013; 36 (Suppl 2): S325-S330.
85. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients-the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005; 19 (6): 403-414.
86. Mendes P, Robles PG, Mathur S. Statin-induced rhabdomyolysis: a comprehensive review of case reports. *Physiother Can.* 2014; 66 (2): 124-132.
87. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015; 36: 1012-1022.
88. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA, The National Lipid Association's Statin Safety Task Force. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014; 8 (3 Suppl): S47-S57.
89. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010; 375 (9716): 735-742.
90. Beckett RD, Schepers SM, Gordon SK. Risk of new-onset diabetes associated with statin use. *SAGE Open Med.* 2015; 3: 2050312115605518.
91. Stein EA. The power of statins: Aggressive lipid lowering. *Clin Cardiol.* 2003; 26 (4 Suppl 3): III25-31.
92. Meaney E, Vela A, Ramos A, Alemano E, Yin D. Cumplimiento de las metas con reductores del colesterol en pacientes mexicanos. El estudio COMETA México. *Gac Med Mex.* 2004; 140: 493-501.
93. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med.* 2000; 160 (4): 459-467.
94. Jones PH, Nair R, Thakker KM. Prevalence of dyslipidemia and lipid goal attainment in statin-treated subjects from 3 data sources: a retrospective analysis. *J Am Heart Assoc.* 2012; 1 (6): e001800.
95. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein JJP et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2195-2207.
96. Meaney A, Ceballos G, Asbun J, Solache G, Mendoza E, Vela A et al. The VYtorin on Carotid intima-media thickness and overall arterial rigidity (VYCTOR) study. *J Clin Pharmacol.* 2009; 49 (7): 838-847.
97. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E et al. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J Clin Lipidol.* 2014; 8 (6): 554-561.
98. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJP et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients. The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016; 316: 2373-2384.
99. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000; 102 (1): 21-27.
100. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366 (9500): 1849-1861.
101. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1563-1574.
102. Tenenbaum A, Fisman EZ. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. *Cardiovasc Diabetol.* 2012; 11: 125.
103. Pirillo A, Catapano AL. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of atherogenic dyslipidemia. *Atheroscler Suppl.* 2013; 14 (2): 237-242.
104. Chang CL, Deckelbaum RJ. Omega-3 fatty acids: mechanisms underlying 'protective effects' in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2013; 24 (4): 345-350.
105. Richardson ES, Iaizzo PA, Xiao YF. Electrophysiological mechanisms of the anti-arrhythmic effects of omega-3 fatty acids. *J Cardiovasc Transl Res.* 2011; 4 (1): 42-52.
106. Torrejon C, Jung UJ, Deckelbaum RJ. N-3 fatty acids and cardiovascular disease: actions and molecular mechanisms. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2007; 77 (5-6): 319-326.
107. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012; 308 (10): 1024-1033.

Dirección para correspondencia:

Dr. Eduardo Meaney

E-mail: lalitomini@prodigy.net.mx