



**UNIVERSIDAD DE LEON
ESCUELA DE DOCTORADO**

TESIS DOCTORAL

**MANEJO DE LA DISLIPEMIA ATEROGÉNICA EN ATENCIÓN
PRIMARIA. DESCRIPCIÓN DE LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL
(ESTUDIO AVANZA)**

**Management of Atherogenic Dyslipidemia in Primary Care.
Description of Routine Clinical Practice (AVANZA Study)**

JESSICA CAPÓN ÁLVAREZ

TUTOR:

Dr. D. Ángel Díaz Rodríguez

DIRECTORES:

Dr. D. Jesús Ángel Seco Calvo
Dr. D. Ángel Díaz Rodríguez

León 2020



**UNIVERSIDAD DE LEON
ESCUELA DE DOCTORADO**

TESIS DOCTORAL

**MANEJO DE LA DISLIPEMIA ATEROGÉNICA EN ATENCIÓN
PRIMARIA. DESCRIPCIÓN DE LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL
(ESTUDIO AVANZA)**

**Management of Atherogenic Dyslipidemia in Primary Care.
Description of Routine Clinical Practice (AVANZA Study)**

JESSICA CAPÓN ÁLVAREZ

TUTOR:

Dr. D. Ángel Díaz Rodríguez

DIRECTORES:

Dr. D. Jesús Ángel Seco Calvo

Dr. D. Ángel Díaz Rodríguez

León 2020



INFORME DEL TUTOR

El Dr. D. **ÁNGEL DÍAZ RODRÍGEZ** como Tutor de la Tesis Doctoral **titulada “MANEJO DE LA DISLIPEMIA ATEROGÉNICA EN ATENCIÓN PRIMARIA. DESCRIPCIÓN DE LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL (ESTUDIO AVANZA)”** realizada por Doña **JESSICA CAPÓN ALVAREZ** en el programa de doctorado **SALUD, DISCAPACIDAD, DEPENDENCIA Y BIENESTAR**, regulado por el R.D. 99/2011, de 28 de enero, informa favorablemente el depósito de la misma, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, en León a 28 de Septiembre de 2020

DEDICATORIA

A mis padres, Manuel y Maribel, que siempre me han brindado la oportunidad y la confianza de conseguir mis sueños.

A mi marido Pablo, motor de mi vida y guía de mis metas, a mi hijo Iker y al que se encuentra en camino, que llegaron a mí para completar mi felicidad.

A mis abuelos Carlos y Blanca, siempre presentes, siempre orgullosos, siempre con una sonrisa brindando mis éxitos y acompañándome en mis fracasos.

A mis tíos Pepe, Marina y Fernando, que junto con mi madrina Blanca son y serán siempre parte imprescindible de mi camino.

A mis primas Noelia y Laura, que iluminaron mi infancia y mi adolescencia.

A mis cuñados, sobrinos y suegros, que me han adoptado como un miembro más de su familia.

A mi guía, Ángel Díaz, que siempre ha confiado en mí y me ha ayudado a ser la persona y profesional que soy a día de hoy. Nunca podré agradecerle lo suficiente todo el cariño, la confianza y el respeto que me ha demostrado incondicionalmente.

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. D. Angel Diaz Rodríguez y al Prof. Dr. D. Jesús Ángel Seco Calvo por su apoyo y aliento y por su inestimable ayuda en la realización de este trabajo.

A todos los investigadores del Estudio AVANZA, médicos de Atención Primaria españoles, por su implicación y por su inestimable colaboración en la recogida de la información y en la cumplimentación de los cuadernos de recogida de datos, que han hecho posible la creación de la base de datos con la que hemos realizado este trabajo.

A los pacientes que generosamente han dado el consentimiento para poder utilizar sus datos en este trabajo.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. ANTECEDENTES.....	23
1. 1. Resumen	24
1. 2. Definición de DA	28
1. 3. Contribución de cada componente al RCV atribuido a la DA	29
1. 3. 2. Aumento de TG.....	31
1. 3. 3. Aumento de partículas LDL pequeñas y densas.....	37
1. 3. 4. Patogenia de la DA.....	38
1. 3. 5. Colesterol-No HDL.....	40
1. 3. 6. Índice Triglicéridos/cHDLc (TG/cHDL) o Índice de Mayurama:.....	41
1. 4. Situaciones clínicas asociadas a la DA.....	43
1. 5. Riesgo residual en pacientes tratados con estatinas.	48
1. 6. Diagnóstico de la dislipemia aterogénica	51
1. 7. Objetivos de control de la dislipemia aterogénica	57
1. 8. Tratamiento de la dislipemia aterogénica	60
1. 8. 1. Beneficios del tratamiento de la DA.....	60
1. 8. 2. Modificación del estilo de vida.....	62
1. 8. 2. 1. Abandono del tabaco:.....	63
1. 8. 2. 2. Ejercicio físico y evitar el sedentarismo:.....	64
1. 8. 2. 3. Control de peso:.....	67
1. 8. 2. 4. Dieta:	68
1. 8. 3. Tratamiento farmacológico.....	70
1. 8. 3. 1. Estatinas.....	71
1. 8. 3. 2. Fibratos.....	72
1. 8. 3. 3. Combinación de Fibratos con Estatinas	75
1. 8. 3. 4. Ácidos grasos Omega 3	77
1. 8. 3. 5. Ácido Nicotínico.....	77
1. 9. Seguimiento de los pacientes con dislipemia aterogénica.....	78
1. 9. 1. Control de los objetivos y de la toxicidad del tratamiento	78
1. 9. 2. Cumplimiento y la adherencia al tratamiento	79
1. 9. 3. Inercia clínica	84
3. HIPÓTESIS DE TRABAJO	94
4. OBJETIVOS.....	97
5. MATERIAL Y MÉTODOS	99
5. 1. Diseño y ámbito del estudio	100
5. 2. Descripción del plan general de estudio	100
5. 3. Planificación temporal de las actividades	100
5. 4. Predeterminación del tamaño muestral.....	101
5. 5. Criterios de inclusión	102
5. 6. Criterios de exclusión	102
5. 7. Variables a estudio e instrumentos de medida	102

5. 8. Recursos materiales	103
5. 9. Análisis estadístico	104
5. 10. Estrategia de búsqueda bibliográfica	107
5. 11. Aspectos Éticos y legales.....	108
5. 12. Evaluación Riesgo-Beneficio para los sujetos de estudio.....	110
6. RESULTADOS.....	111
6. 1. Característica de la muestra	112
6. 1. 1. Características demográficas y otras características de referencia	112
6. 1. 2. Distribución de médicos por Comunidades Autónomas	113
6. 1. 3. Ámbito de actuación de los médicos de familia.....	114
6. 2 . Riesgo cardiovascular residual	116
6. 2. 1. ¿Evalúa el riesgo cardiovascular residual en su práctica clínica habitual?:	116
6. 2. 2. ¿A qué cree usted que se refiere el riesgo cardiovascular residual relacionado con los lípidos?:	116
6. 2. 3. ¿A qué atribuyes el riesgo cardiovascular residual relacionado con los lípidos?	118
6. 3 . Dislipemia aterogénica.....	119
El cuestionario incluyó 4 preguntas centradas en la dislipidemia aterogénica. Cada pregunta abarcaba 4 posibles respuestas.	119
6. 3. 1. ¿Cuáles son las características de la dislipemia aterogénica?.....	119
6. 3. 2. ¿Qué fenotipo se asocia con dislipidemia aterogénica?	120
6. 3. 3. ¿Qué afirmación considera más apropiada?:	120
6. 3. 4. ¿Qué le lleva a evaluar específicamente DA en su práctica clínica?.....	121
6. 4 . Diagnóstico de dislipemia aterogénica.....	123
6. 4. 1. ¿Qué partes del perfil de lípidos considera esenciales para evaluar a un paciente con DA?	123
6. 4. 2. En un hombre de 58 años con un diagnóstico de síndrome metabólico, ¿cuál sería el objetivo para el control de los lípidos?	124
6. 4. 3. En su práctica clínica, ¿puede solicitar un colesterol total fraccionado para evaluar el cHDL y el cLDL?.....	124
6. 4. 4. ¿Con qué frecuencia usa las siguientes proporciones de lipoproteína?	125
6. 4. 5. ¿Qué tan útil es cada uno de los siguientes índices aterogénicos en la práctica clínica, incluso si no los usa?.....	126
6. 5. Tratamiento de dislipemia aterogénica.....	128
6. 5. 1. ¿Cuál crees que debería ser el primer paso en el tratamiento de la dislipidemia aterogénica?	128
6. 5. 2. ¿Cómo se acercaría a un paciente con DA asociado con la obesidad?	129
6. 5. 3. Tratamiento con estatinas: ¿hasta qué punto está de acuerdo con cada una de las siguientes afirmaciones?.....	129
6. 5. 4. ¿Cómo manejaría a un paciente con niveles levemente elevados de cLDL, cHDL bajo y TG por encima de 150 mg / dl, que no pueden lograr el control de los lípidos con una estatina?	131
6. 5. 5. ¿Qué tratamiento crees que es el más apropiado para manejar cHDL bajo?.....	132
6. 5. 6. Con respecto a TG, por favor indique cuánto está de acuerdo con las siguientes declaraciones:.....	133
6. 5. 7. Por favor indique qué afirmación le parece correcta:	134
6. 5. 8. ¿Qué fibrato, en su opinión, es el más apropiado para la combinación con estatinas:.....	135
6. 5. 9. Varón de 67 años con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST), DM2 y obesidad, recibiendo tratamiento con atorvastatina 80 mg, presenta el siguiente perfil lipídico: cLDL 66 mg / dl, TG 260 mg / dl, y cHDL 36 mg / dl. Indique cómo manejaría a este paciente:....	136
6. 5. 10. Si tu paciente tiene DA, ¿cuál es el tratamiento?	137
6. 5. 11. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones NO considera correctas?.....	138

6. 6. Análisis de de variables primarias y secundarias	139
6. 6. 1. Análisis de subgrupos asociadas al primer paso en el tratamiento de la DA	139
6. 6. 2. Análisis asociado al tratamiento farmacológico en la DA.....	143
6. 6. 3. Análisis de afirmaciones no consideradas correctas en el tratamiento de la DA.....	147
7. DISCUSIÓN	153
7. 1. Características sociodemográficas de los médicos	154
7. 2. Definición de riesgo cardiovascular residual y dislipemia	155
7. 3. Variables utilizadas para diagnosticar pacientes con DA	156
7. 4. Objetivos de control en la DA	157
7. 5. Tratamiento de la DA.....	159
7. 6. Limitaciones del estudio.....	162
7.7. Fortalezas del estudio	163
7.8. Aportación / Aplicación práctica	163
8. CONCLUSIONES	165
9. BIBLIOGRAFÍA	168
10. ANEXOS.....	185

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Transporte reverso del colesterol: funcionamiento de las partículas HDL.....	30
Figura 2. Patogenia de la DA.....	39
Figura 3. Algoritmo de tratamiento de la DA.	70
Figura 4. Distribución de médicos por comunidades Autónomas	113
Figura 5. Distribución del médico por área (urbana, semiurbana, rural).....	115
Figura 6. ¿Evalúa el riesgo cardiovascular residual en su práctica clínica habitual?	116
Figura 7. ¿A qué cree que se refiere el riesgo cardiovascular residual relacionado con los lípidos?.....	117
Figura 8. ¿A qué atribuye el riesgo cardiovascular residual relacionado con los lípidos?	118
Figura 9. ¿Cuáles son las características de la dislipemia aterogénica?	119
Figura 10. ¿Qué fenotipo se asocia con dislipidemia aterogénica?.....	120
Figura 11. ¿Qué afirmación considera más apropiada?	121
Figura 12. ¿Qué lo impulsa a evaluar la DA específicamente en su práctica clínica?.....	121
Figura 13. ¿Qué partes del perfil de lípidos considera esenciales para evaluar a un paciente con DA?.....	123
Figura 14. Estudio de casos de paciente 1	124
Figura 15. En su práctica clínica, ¿puede solicitar un colesterol total fraccionado para evaluar el cHDL y el cLDL?	124
Figura 16. ¿Con qué frecuencia usa las siguientes proporciones de lipoproteína?	125
Figura 17. ¿Qué tan útil es cada uno de los siguientes índices aterogénicos en la práctica clínica, incluso si no los usa?.....	126
Figura 18. ¿Cuál piensas que debería ser el primer paso en el tratamiento de la dislipemia aterogénica?.....	128
Figura 19. ¿Cómo se acercaría a un paciente con DA asociada a obesidad?	129
Figura 20. Tratamiento con etatinas: ¿cuánto estás de acuerdo con las siguientes afirmaciones?	130
Figura 21. Informe de caso de paciente 2.....	131
Figura 22. ¿Qué tratamiento cree que es el más apropiado para manejar cHDL bajo?	132
Figura 23. Con respecto a los TG, por favor indique cuánto está de acuerdo con las siguientes afirmaciones:.....	133
Figura 24. Por favor indique qué afirmación considera correcta:	134
Figura 25. Qué fibrado, en su opinión, es el más apropiado para la combinación con estatinas:.....	135
Figura 26. Informe del caso del paciente 3	136
Figura 27. Si tu paciente tiene DA, ¿cuál es el tratamiento?.....	137
Figura 28. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones NO considera correctas?	138
Figura 29. Evaluación por comunidad autónoma	142

Figura 30. Valoración por Comunidad Autónoma	146
Figura 31. Valoración por CCAA	150

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de definición de DA.....	28
Tabla 2. Otras alteraciones lipídicas asociadas a la DA	29
Tabla 3. Pruebas para el diagnóstico de DA.	52
Tabla 4. Utilidad de los Índices aterogénicos en el diagnóstico de la DA.....	56
Tabla 5. Objetivos de tratamiento de la DA.....	59
Tabla 6. Medidas dietéticas que permiten un cambio de estilo nutricional en la DA.	69
Tabla 7. Estudios de adherencia al tratamiento de la dislipemia en España.	81
Tabla 8. Cronograma de actividades.....	101
Tabla 9. Análisis descriptivo de la edad de los médicos.....	112
Tabla 10. Distribución de los médicos por género	112
Tabla 11. Análisis descriptivo de los años practicando la profesión	112
Tabla 12. Médicos diagnosticados o tratados de DA.....	113
Tabla 13. Análisis descriptivo del número de pacientes con DA visto por mes.	113
Tabla 14. Distribución de médicos de acuerdo a la comunidad autónoma.....	114
Tabla 15. Distribución del medico por area (rural, semi-urbana o urbana).....	115
Tabla 16. ¿Evalúa el riesgo cardiovascular residual en su práctica clínica habitual?	116
Tabla 17. ¿A qué cree que se refiere el riesgo cardiovascular residual relacionado con los lípidos?.....	117
Tabla 18. ¿A qué atribuye el riesgo cardiovascular residual relacionado con los lípidos?	118
Tabla 19. ¿Cuáles son las características de la dislipidemia aterogénica?	119
Tabla 20. ¿Qué fenotipo se asocia con dislipidemia aterogénica?.....	120
Tabla 21. ¿Qué afirmación considera más apropiada?	121
Tabla 22. ¿Qué lo impulsa a evaluar la DA específicamente en su práctica clínica?.....	122
Tabla 23. ¿Qué partes del perfil de lípidos considera esenciales para evaluar a un paciente con DA?.....	123
Tabla 24. Estudio de casos de pacientes 1	124
Tabla 25. En su práctica clínica, ¿puede solicitar un colesterol total fraccionado para evaluar el cHDL y el cLDL?	125
Tabla 26. ¿Con qué frecuencia usa las siguientes proporciones de lipoproteína?	126
Tabla 27. ¿Qué tan útil es cada uno de los siguientes índices aterogénicos en la práctica clínica, incluso si no los usa?.....	127
Tabla 28. ¿Cuál piensas que debería ser el primer paso en el tratamiento de la dislipemia aterogénica?.....	128
Tabla 29. ¿Cómo se acercaría a un paciente con DA asociada a obesidad?	129
Tabla 30. Tratamiento con etatinas: ¿cuánto estás de acuerdo con las siguientes afirmaciones?	131
Tabla 31. Informe de caso de paciente 2.....	132

Tabla 32. ¿Qué tratamiento cree que es el más apropiado para manejar cHDL bajo?	133
Tabla 33. Con respecto a los TG, por favor indique cuánto está de acuerdo con las siguientes afirmaciones:.....	134
Tabla 34. Por favor indique qué afirmación le parece correcta:	135
Tabla 35. Qué fibrato, considera el más apropiado para la combinación con estatinas:.....	136
Tabla 36. Informe del caso del paciente 3	137
Tabla 37. Si tu paciente tiene DA, ¿cuál es el tratamiento?	137
Tabla 38. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones NO considera correctas?	138
Tabla 39. Evaluación por edad de los médicos.....	139
Tabla 40. Evaluación por sexo.....	140
Tabla 41. Eevaluación por número de años ejerciendo la profesión	140
Tabla 42. Evaluación por historia personal de DA.....	141
Tabla 43. Evaluación por número de pacientes vistos por mes	141
Tabla 44. Evaluación por comunidad autónoma	142
Tabla 45. Evaluación según la zona donde se localiza el centro de salud	143
Tabla 46. Evaluación según la edad de los médicos	144
Tabla 47. Evaluación según sexo de los médicos	144
Tabla 48. Evaluación por historia personal de DA.....	144
Tabla 49. Valoración por número de años ejerciendo la profesión	145
Tabla 50. Valoración por el número de pacientes vistos por año	145
Tabla 51. Valoración por CCAA.....	146
Tabla 52. Valoración por la zona donde se localiza el centro de salud	147
Tabla 53. Valoración por edad de los médicos	148
Tabla 54. Valoración por sexo de los médicos.....	148
Tabla 55. Valoración por historia personal de DA	149
Tabla 56. Evaluación por el número de años que practican la profesión los médicos	149
Tabla 57. Número de pacientes con DA vistos por mes.....	150
Tabla 58. Evaluación por CCAA.....	151
Tabla 59. Evaluación por zonas donde se encuentra el centro de salud	152

ÍNDICE DE ABREVIACIONES

ACCORD:	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACV:	Accidente Cerebrovascular
AGL:	Ácidos Grasos Libres
AH:	Atención Hospitalaria
AP:	Atencion Primaria
APO:	Apolipoproteína
BPC:	Buena Práctica Clínica
CV:	Cardiovascular
CETP:	Proteína Transferidora de Ésteres de Colesterol
cLDL:	Low Density Lipoproteins
cHDL:	High Density Lipoproteins
CPK:	Creatin-Fosfocinasa
CCAA:	Comunidades Autónomas
CEE:	Cuestionario Electrónico Estructurado
CRO:	Cuaderno de Recogida de Datos
CT:	Colesterol Total
DA:	Dislipemia Aterogénica
DE:	Desviación Estándar
DeCS:	Descriptor en Ciencias de la Salud
DHA:	Ácido docosahexanoico
DM:	Diabetes Mellitus
EAP:	Enfermedad Arterial Periférica
ECA:	Ensayos Clínicos Aleatorizados
ERC:	Enfermedad Renal Crónica
ECV:	Enfermedad Cardiovascular
ESC/EAS:	European Society of Cardiology/ European Artherosclerosis Society
EEUU:	Estados Unidos
EPA:	Ácido Eicopentanoico
FC:	Frecuencia Cardíaca
FIELD:	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study
GPC:	Guías de Práctica Clínica
H:	Hombres
HF:	Hipercolesterolemia Familiar
HR:	Hazard Ratio
HTA:	Hipertensión Arterial
HTG:	Hipertrigliceridemia
IAM:	Infarto Agudo Miocardio
IC:	Inercia Clínica/ Intervalo de Confianza
IDL:	Lipoproteínas de Densidad Intermedia
IM:	Infarto de Miocardio
IMC:	Índice de Masa Corporal
ISPOR:	Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados Sanitarios
Kcal:	Kilocalorías
LCAT:	Lecitina-Colesterol Aciltransferasa
LH:	Lipasa Hepática
LOD:	Lesión Órganos Diana
LP:	Lipoproteína
LpL:	Lipoprotein Lipasa

LRT:	Lipoproteínas Ricas en Triglicéridos
M:	Mujeres/ Media
Máx:	Máximo
Md:	Mediana
Min:	Mínimo
N:	Tamaño Muestral
NLP:	Niacina de Liberación Prolongada
OMS:	Organización Mundial de la Salud
p:	Significación Estadística
PA:	Presión Arterial
PP:	Prevención Primaria
PS:	Prevención Secundaria
RCV:	Riesgo Cardiovascular
SD:	Desviación Estándar
SCA:	Síndrome Coronario Agudo
TIA:	Isquemia Cerebral Transitoria
QM:	Quilomicrones
RR:	Riesgo Residual
SEA:	Sociedad Española de Arteriosclerosis
SM:	Síndrome Metabólico
SMP:	Síndrome Metabólico Premórbido
TA:	Tensión Arterial
TG:	Triglicéridos
TMO:	Tratamiento Médico Óptimo
TRECE:	Tratamiento de la Enfermedad Coronaria en España
V:	Variable
VLDL:	Lipoproteínas de Muy Baja Densidad

1. ANTECEDENTES

1. 1. Resumen

La Dislipemia Aterogénica (DA) es una alteración del metabolismo lipídico y lipoproteico. Se caracteriza por la presencia de niveles bajos de colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (HDL: *high density lipoproteins*), hipertrigliceridemia y por una alta proporción de partículas LDL (LDL: *low density lipoproteins*) pequeñas y densas, con o sin incremento moderado de cLDL¹.

Este tipo de dislipemia está asociada a un riesgo cardiovascular elevado y contribuye de manera significativa al riesgo vascular residual de origen lipídico. Asimismo, es un fenotipo lipoproteico muy frecuente y se asocia con la obesidad, la insulinoresistencia, la enfermedad cardíaca coronaria, el síndrome metabólico, o la diabetes mellitus (DM) tipo 2^{1,2}.

La DA es especialmente prevalente en pacientes con enfermedad cardiovascular. La enfermedad cardiovascular causa aproximadamente 4,3 millones de muertes en Europa y 2 millones en la Unión Europea³. En España, durante el año 2012, las enfermedades del aparato circulatorio supusieron un 31 % de la mortalidad total de la población⁶. Atendiendo a los datos procedentes del estudio ENRICA (2008-2010), un 50,3 % de la población española adulta, sin diferencias importantes entre sexos, tenía hipercolesterolemia y el 44,9 %, el cLDL elevado⁴. Entre los individuos que tenían cLDL elevado, solo el 53,6 % lo sabía. De éstos, sólo el 44,1 % estaba tratado con hipolipemiantes y, de éstos, sólo el 55,7 % estaba controlado. A partir de estos datos, podemos observar que tan sólo el 13 % de los individuos con hipercolesterolemia se encontraba controlado, pudiendo afirmar que a pesar de la elevada prevalencia, la enfermedad está infradiagnosticada, infratratada e infracontrolada⁶.

Varias han sido las publicaciones centradas en el abordaje del paciente con DA. Se han publicado guías clínicas y recomendaciones para su control y manejo. Concretamente, en España, se ha publicado el Consenso Multidisciplinar de Expertos sobre DA y la Primera Guía Clínica para la detección, diagnóstico y tratamiento de la DA en Atención Primaria, que recoge de forma clara y completa el estado de la DA

en España y cómo abordar la problemática de la enfermedad en los pacientes que la sufren^{6,5}.

Atendiendo al tratamiento no farmacológico, según el decálogo de recomendaciones clínicas en DA publicado en el 2014, las modificaciones del estilo de vida, incluyendo la dieta y la actividad física son una estrategia fundamental en el tratamiento de la DA⁵.

En referencia al tratamiento farmacológico, los fármacos de elección son las estatinas y los fibratos, optando por un fármaco u otro en función de las características clínicas del paciente. Por un lado, las estatinas reducen todas las partículas LDL, pero no siempre se logra reducir todos los casos de riesgo asociado a la DA^{6,7}. Si el paciente no está adecuadamente controlado con las estatinas, se debe considerar el tratamiento combinado estatina-fibrato, siendo el fenofibrato el fibrato de elección⁶.

Los fibratos (fenofibrato, bezafibrato, y gemfibrozilo) son un grupo de fármacos que actúan aumentando las concentraciones séricas de cHDL y reduciendo la de los TGs. La eficacia, seguridad y los beneficios cardiovasculares de los fibratos han sido evaluados sobre todo en cinco ensayos aleatorizados y controlados con placebo (HHS^{8,9}, VA-HIT¹⁰, BIP¹¹, FIELD^{12,13}, ACCORD¹⁴)¹⁵. Cuatro ensayos HHS, VA-HIT, BIP, FIELD evaluaron los fibratos (gemfibrozilo, bezafibrato, fenofibrato) en monoterapia frente a placebo, y un estudio (ACCORD) evaluó la terapia combinada de fibratos y estatinas (fenofibrato y simvastatina, respectivamente). Se observó que el tratamiento con fibratos reducía el riesgo relativo, y el tratamiento combinado de estatinas y fibratos es más efectivo en cuanto al control lipídico y puede llevar asociado una reducción del riesgo cardiovascular¹⁶.

Abstract

Atherogenic Dyslipemia (DA) is an alteration of lipid and lipoprotein metabolism. It is characterized by the presence of low levels of cholesterol transported by high density lipoproteins (HDL), hypertriglyceridemia and a high proportion of LDL (LDL: low density lipoproteins) small and dense, with or without a moderate increase in cLDL.

This type of dyslipemia is associated with a high cardiovascular risk and contributes significantly to lipid residual vascular risk. It is also a very common lipoprotic phenotype and is associated with obesity, insulin resistance, coronary heart disease, metabolic syndrome, or type 21 diabetes mellitus (DM) .

DA is especially prevalent in patients with cardiovascular disease. Cardiovascular disease causes approximately 4.3 million deaths in Europe and 2 million in the European Union. In Spain, during 2012, diseases of the circulatory system accounted for 31% of the total mortality of the population⁶. Based on data from the ENRICA study (2008-2010), 50.3% of the adult Spanish population, with no significant differences between the sexes, had hypercholesterolemia and 44.9%, elevated cLDL. Among individuals with high cLDL, only 53.6% knew this. Of these, only 44.1% were treated with hypolipids and, of these, only 55.7% were controlled. From this data, we can see that only 13% of individuals with hypercholesterolemia were controlled, and it can be said that despite the high prevalence, the disease is under-diagnosed, undertreated and undercontrolled.

Several have been publications focused on the approach of the patient with DA. Clinical guides and recommendations for their control and management have been published. Specifically, in Spain, the Multidisciplinary Consensus of Experts on DA and the First Clinical Guide for the Detection, Diagnosis and Treatment of DA in Primary Care have been published, which clearly and comprehensively captures the state of DA in Spain and how to address disease problems in patients suffering from the disease.

In view of non-pharmacological treatment, according to the decalogue of clinical recommendations in DA published in 2014, lifestyle modifications, including diet and physical activity, are a fundamental strategy in the treatment of DA.

In reference to drug treatment, the drugs of choice are statins and fibrates, opting for one drug or another depending on the clinical characteristics of the patient. On the one hand, statins reduce all LDL particles, but it is not always possible to reduce all cases of risk associated with DA. If the patient is not adequately controlled with statins, combined statin-fibrate treatment should be considered, with fenofibrate being the fibrate of choice⁶.

Fibrates (fenofibrate, bezafibrate, and gemfibrozil) are a group of drugs that act by increasing serum cHDL concentrations and reducing TGs. The efficacy, safety and cardiovascular benefits of fibrates have been evaluated mostly in five randomized and placebo-controlled trials (HHS, VA-HIT, BIP, FIELD, ACCORD). Four HHS, VA-HIT, BIP, FIELD trials evaluated the fibrates (gemfibrozil, bezafibrate, fenofibrate) alone versus placebo, and one study (ACCORD) evaluated the combined therapy of fibrates and statins (fenofibrate and simvastatin, respectively). It was observed that treatment with fibrates reduced the relative risk, and the combined treatment of statins and fibrates is more effective in terms of lipid control and may be associated with a reduction of cardiovascular risk.

1. 2. Definición de DA

La DA es una alteración lipídica y lipoproteica asociada a un riesgo cardiovascular (RCV) elevado y caracterizada por la asociación de colesterol HDL (cHDL) bajo, triglicéridos elevados (TG) y alta proporción de partículas LDL pequeñas y densas (fenotipo lipoproteico aterogénico), con o sin incremento moderado de cLDL. Este RCV está presente incluso en individuos con cLDL “normal”. Esta dislipemia se suele acompañar de un incremento del colesterol no HDL (c-no-HDL), lipoproteínas con ApoB en consecuencia de un aumento de ApoB.

En el Documento de Consenso del Grupo de DA de la Sociedad Española de Arteriosclerosis se establecen los parámetros de definición más amplios de DA¹⁷ (Tabla 1):

Tabla 1. Criterios de definición de DA

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

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

Modificado de Ascaso JF, Pintó X, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea Á, Díaz A, Pedro-Botet J, et al. Dislipidemia aterogénica 2019. Documento de consenso del Grupo de Dislipidemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Clin Investig Arterioscler. 2020. doi.org/10.1016/j.arteri.2019.11.004

Adicionalmente puede haber otras alteraciones¹⁸, que incluyen aumento de las apolipoproteínas (ApoB, ApoA1, ApoC3), aumento del cociente Apo B/Colesterol Total, aumento de los remanentes de TG, incremento de la actividad de la lipasa hepática (LH) y proteína transferidora de esteres de colesterol (CETP), junto a un

descenso de la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) que requieren determinaciones más complejas en el ámbito de la atención especializada (Tabla 2).

Tabla 2. Otras alteraciones lipídicas asociadas a la DA

Otras alteraciones lipídicas asociadas a la DA
Aumento de colesterol no-HDL
Aumento de apolipoproteína B
Descenso de apolipoproteína A1
Aumento de apolipoproteína C3
Aumento del cociente apolipoproteína B/colesterol total
Aumento de remanentes de triglicéridos
Aumento de la actividad CETP (proteína transferidora de ésteres de colesterol)
Aumento de la actividad LH (lipasa hepática)
Descenso de la actividad LpL (lipoprotein lipasa)

Modificado de Ascaso JF, Pintó X, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea Á, Díaz A, Pedro-Botet J, et al. Dislipidemia aterogénica 2019. Documento de consenso del Grupo de Dislipidemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler.* 2020. doi.org/10.1016/j.arteri.2019.11.004

Se han utilizado otras denominaciones para esta alteración lipídica como “la tríada lipídica”, “el fenotipo lipoproteico B”, la “cintura hipertrigliceridémica”, “la hiperapobeta-lipoproteinemia” y “el fenotipo lipídico aterogénico”, pero la dislipemia aterogénica es el término más frecuentemente usado en la actualidad y el que utilizan las principales guías terapéuticas de la hipercolesterolemia.

1. 3. Contribución de cada componente al RCV atribuido a la DA

Los distintos componentes de la DA ejercen un efecto sinérgico, de tal forma que en conjunto son los responsables del riesgo residual de origen lipídico que permanece después de lograr los objetivos de control lipídicos primarios de cLDL.

1. 3. 1. Descenso del cHDL

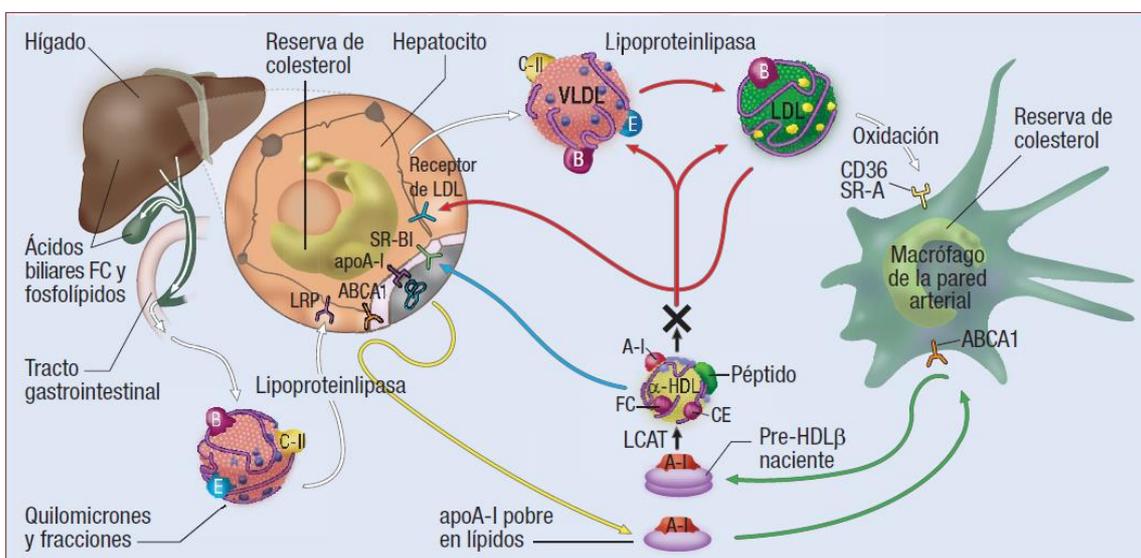
El cHDL bajo es un predictor independiente de enfermedad cardiovascular (ECV), existiendo una relación inversa entre el riesgo de ECV y el cHDL. Existe RCV elevado

cuando los niveles de cHDL son menores de 40 mg/dl en el varón y menores de 46 mg/dl en la mujer. En cambio, el RCV disminuye si existen niveles de cHDL > 55 mg/dl en ambos sexos. Además, existe una relación inversa entre los niveles de TG y los niveles de cHDL.

Se ha sugerido que los pacientes con bajas concentraciones plasmáticas de cHDL tienen un riesgo de cardiopatía isquémica similar al de los pacientes con concentraciones elevadas de cLDL, y el nivel bajo de cHDL incrementa el RCV independientemente del nivel de cLDL e incluso cuando el cLDL está en niveles objetivos para la presencia de ECV establecida. Una reducción de 1 mg/dl aumenta un 2-3% el riesgo de ECV, mientras que por cada incremento de 1 mg/dl en los niveles de cHDL se producía un descenso del RCV de un 6%¹⁹. Datos más recientes han puesto de manifiesto que un incremento de 10 mg/dl del cHDL se asocian a un 13% de reducción del riesgo coronario²⁰. Las concentraciones del cHDL pueden ser también el reflejo de otras lipoproteínas aterogénicas, como las vLDL.

El nivel de cHDL está inversamente relacionado con la presencia o evolución de la enfermedad coronaria aunque no está bien establecida la relación entre las diferentes partículas de cHDL (cantidad y calidad de la HDL). La mayor actividad del cHDL es el transporte inverso del exceso de colesterol de los macrófagos y su eliminación por heces²¹ (figura 1).

Figura 1. Transporte reverso del colesterol: funcionamiento de las partículas HDL



Tomada de Badimon JJ: Rev Esp Cardiol 2010; 63(3):323-33.

La principal proteína del cHDL es la ApoA-I (más del 70%). Se ha observado en animales de experimentación que carecen de ApoA-I un aumento de la enfermedad arteriosclerótica mientras que el aumento de ApoA-I, con alta concentración de cHDL, consigue inhibir e incluso la regresión de la arteriosclerosis.

En humanos, se ha observado que la concentración de cHDL depende más de la tasa de aclaramiento de dichas partículas que de su síntesis.

Las cHDL nacientes, ApoA-I se sintetizan en hígado e intestino, contiene 2 moléculas de ApoA-I por partícula. Estas cHDL, captan colesterol por diversos mecanismos y sufren un proceso de maduración por la actuación de diversas enzimas. Entre estas enzimas destacan, la LCAT (lecitina-colesterol aciltransferasa) que ayuda a la correcta formación de HDL maduras y la CETP (proteína de transformación de ésteres de colesterol) que disminuye la concentración de CT y aumenta TG reduciéndose el tamaño de las HDL.

La función de HDL puede resumirse en el transporte inverso del colesterol desde los tejidos extrahepáticos, su movilización hacia el hígado para su metabolización y excreción intestinal con los ácidos biliares. El aclaramiento de las HDL, es decir de la Apo A-I depende el mayor o menor nivel de cHDL.

Las HDL, principalmente la Apo A-I, tiene otros efectos beneficiosos desde el punto de vista cardiovascular, ya que tiene efectos antioxidantes, inhibiendo la oxidación de la LDL, y antiinflamatorias, disminuyendo los monocitos circulantes en la pared arterial.

Otras funciones antiaterogénicas de las HDL descritas de forma reciente, incluyen: regulación del metabolismo de la glucosa, antiapoptótica, vasodilatadora, antitrombótica, antiapoptótica, antiapoptótica, antiapoptótica, antiapoptótica, antiapoptótica, antiapoptótica y mantiene la función endotelial.

1.3.2. Aumento de TG

La elevación de los TG plasmáticos está asociada a un aumento en la morbimortalidad cardiovascular considerarse un factor de riesgo cardiovascular independiente de otros factores aterogénicos²².

En el Copenhagen City Heart Study, un estudio observacional y prospectivo con casi 20.000 personas de ambos sexos publicado en 1994, se observó que los TG plasmáticos se asociaban a la incidencia de ictus no hemorrágicos, con un incremento del riesgo del 12% por cada mmol/L (89 mg/dL) de aumento en la concentración de triglicéridos (IC 95%, 1.07–1.16).

En el metaanálisis de Hokanson, publicado en 1996 y realizado a partir de 17 estudios prospectivos con 2900 episodios de enfermedad cardiovascular, por cada mmol/L (89 mg/dL) de incremento en la concentración de TG y tras ajustar para distintos factores de riesgo cardiovascular se observó un incremento del riesgo CV de 14% en los hombres (IC 95%, 1.05-1.28) y del 37% en las mujeres (IC 95%, 1.13-1.66).

En 1998 se publicaron los datos del estudio PROCAM²³ en el que se demostró una relación independiente mediante análisis multivariados entre el cHDL y los TG con la incidencia de enfermedad coronaria.

En 2004 se publicaron los datos del Asia-Pacific cohort study collaboration en el que se realizó un metaanálisis de 26 estudios prospectivos con 850 episodios de enfermedad cardiovascular y se observó que los individuos situados en el quintil más alto de la concentración de TG tenían un riesgo CV un 80 % mayor que los del quintil inferior (IC 95%, 1.49–2.19).

En 2007 se publicaron los datos de seguimiento del Copenhagen City Heart Study en el que se habían incluido 7587 mujeres y 6394 hombres que fueron seguidos un tiempo promedio de 26 años, durante el cual ocurrieron 1793 infartos de miocardio, 3479 episodios de enfermedad coronaria y 7818 muertes. La hipertrigliceridemia valorada sin una situación de ayuno se asoció en los análisis multivariantes en los que se realizó un ajuste para las posibles variables de confusión a dichas complicaciones.

En 2007 se publicaron los datos del Women's Health Study en el que se incluyeron más de 26.000 mujeres sanas de más de 45 años de edad que fueron seguidas durante un periodo de 11,4 años, periodo en el que ocurrieron 1001 episodios de enfermedad CV. Las concentraciones de TG medidas entre las 2-4 horas después de la última comida fueron las que mostraron en un análisis multivariante ajustado para

distintos factores de confusión una asociación mayor con el riesgo CV, de modo que las mujeres con unos TG en el tercil más alto tenían un riesgo 4,5 veces superior a las del tercil más bajo (IC 95% 1.98–10.15). Los TG perdían intensidad de asociación con el riesgo CV a medida que se medían más allá de las 4 horas de la última ingesta.

También en el 2007 se publicaron los datos del Western Prospective Study con los resultados de 29 estudios prospectivos en población occidental y en el que se incluyeron 3582 episodios de enfermedad coronaria y 6175 controles a partir de las poblaciones del estudio de Reykjavic y del estudio European Prospective Investigation of Cancer (EPIC)-Norfolk. El riesgo coronario fue un 70 % superior en los individuos con TG en el tercio superior en comparación con el tercio inferior (IC 95%, 1.6–1.9) y la influencia de la hipertrigliceridemia como factor de riesgo CV fue similar en los hombres y en las mujeres. También fue similar el impacto de la trigliceridemia medida tanto en ayunas como sin situación de ayuno sobre el riesgo CV.

En 2008 se publicaron los datos de seguimiento a más largo plazo del Copenhagen City Heart Study en el que se demostraba la relación entre los TG medidos sin situación de ayuno con el riesgo de ictus isquémico y en 2011 con el riesgo de infarto de miocardio.

En 2009 se difundieron los datos del Europe and North America Assessments of the Emerging Risk Factors Collaboration en el que se evaluaron más de 300.000 personas libres de enfermedad CV al inicio y que habían sido incluidas en 68 estudios prospectivos. En conjunto se registraron 12.785 episodios de enfermedad coronaria y la hipertrigliceridemia, tanto en situación de ayuno, como en ausencia de ayuno se asoció a un incremento del riesgo coronario que se mantuvo al ajustar para la edad y el sexo. Sin embargo, la relación se atenuó al ajustar para el cHDL y se perdió cuando se realizó el ajuste para el c-No HDL, lo cual según interpretación de Nordestgaard²⁴ va en consonancia con la idea de que la aterogenicidad de las lipoproteínas ricas en TG es en gran parte consecuencia de su contenido en colesterol.

En el Emerging Risk Factor Collaboration también se observó una relación independiente de la edad y el sexo entre la hipertrigliceridemia y el riesgo de ictus isquémico.

Finalmente en un metaanálisis de 35 estudios longitudinales²⁵ en el que se incluyeron 927.218 pacientes que sufrieron 132.460 muertes y 72.654 episodios cardíacos, la hipertrigliceridemia en ayunas se asoció a un riesgo de muerte de causa CV un 80% superior (IC 95% 1.31-2.49) y de episodios de enfermedad CV, un 37 % superior (IC 95%, 1.23-1.53) en comparación con la ausencia de hipertrigliceridemia.

La relación que entre la concentración plasmática de TG y la enfermedad cardiovascular ha quedado reforzada a partir de los datos aportados por los estudios genéticos de aleatorización mendeliana. Estos estudios han demostrado que determinadas variantes genéticas, que se asocian a un incremento persistente de las concentraciones de triglicéridos a lo largo de la vida, comportan un mayor riesgo de desarrollar una ECV. Dichos estudios aportan evidencias de alta calidad y con poca probabilidad de que existan factores de confusión. En ellos se han incluido algunas variantes de la lipoproteína lipasa (LPL) y de la ApoA5. Con referencia a la primera, se ha observado que un incremento en las concentraciones de TG de 89 mg/dL (1 mmol/L) debido a la presencia de determinadas variantes genéticas de la LPL se asocia a un riesgo de mortalidad por cualquier causa 2 veces superior. Los estudios de las variantes genéticas relacionadas con las HDL no han demostrado, en cambio, que exista una relación entre el déficit de cHDL y el riesgo cardiovascular. También se han analizado variantes genéticas que condicionan unas menores concentraciones de TG a lo largo de la vida y se ha observado que ocurre una marcada reducción del riesgo cardiovascular, similar a lo que se ha observado con las variantes genéticas que se asocian a menores concentraciones de colesterol. Así, por ejemplo, en la población de Copenhague se ha constatado que las variantes de pérdida de función de la ApoC3, una proteína que inhibe la hidrólisis de los triglicéridos por la LPL, se asocian a unas concentraciones de triglicéridos un 44% más bajas y a un riesgo un 41% menor de enfermedad isquémica²⁶.

Adicionalmente a los grandes estudios epidemiológicos que muestran la asociación de hipertrigliceridemia y cHDL bajo como factores de riesgo, o el beneficio clínico del tratamiento de la dislipemia aterogénica cuando está presente, cada vez se conocen más aspectos que inciden en la asociación. En el año 2016 se ha constatado por vez primera que la dislipemia aterogénica, especialmente cuando los TG son superiores a 200 mg/dl, se encuentra asociada a la arterioesclerosis subclínica, lo mismo que lo está a la progresión de las lesiones vasculares, aún en pacientes con cLDL controlado²⁷. En consecuencia, tanto en las fases precoces de la enfermedad arterioesclerótica como en las más avanzadas, es preciso mantener bajo control una eventual dislipemia aterogénica, si es que se encuentra presente.

Por último, se ha planteado que las hipertrigliceridemias graves, sobre todo las que cursan con concentraciones superiores a 1000 mg/dL (11,2 mmol/L) suponen un menor riesgo cardiovascular que las hipertrigliceridemias moderadas con valores entre 200 y 1000 mg/dL (2,2–11,2 mmol/L), basándose en el hecho de que los pacientes con síndromes de hiperquilomicronemia no desarrollaban aterosclerosis ni enfermedad cardiovascular, el cual había sido atribuido al gran tamaño de los quilomicrones que impide su entrada en la pared arterial. Sin embargo, en una serie de 298 pacientes con hipertrigliceridemia grave remitidos a las unidades de lípidos de la Sociedad Española de Arteriosclerosis²⁸. Se observó una prevalencia relativamente alta de enfermedad cardiovascular precoz en los parientes de primer grado de los pacientes de esta serie. Así mismo, existen datos contradictorios sobre la ausencia de predisposición a la aterosclerosis en las hipertrigliceridemias graves o severas, ya que existe una amplia base de evidencias a favor del efecto aterogénico de la hipertrigliceridemia, ya en sí misma, ya a través de su influencia sobre distintos mecanismos fisiopatológicos de la arteriosclerosis, entre ellos la resistencia a la insulina, la trombosis, la inflamación y las alteraciones en la estructura y función de las lipoproteínas. Por otra parte, una proporción significativa de casos de hipertrigliceridemia grave se observa en los pacientes con hipertrigliceridemias moderadas de alto potencial aterogénico, como la disbetalipoproteinemia o la hiperlipemia familiar combinada, en los que se añaden factores agravantes que provocan una agravación del trastorno metabólico.

En síntesis, la relación entre la hipertrigliceridemia y el riesgo vascular es plausible desde el punto de vista fisiopatológico y ha quedado demostrada en una amplia serie de estudios epidemiológicos prospectivos realizado en muestras muy numerosas de población y que han sido seguidas durante periodos muy prolongados de tiempo en los que han ocurrido una alta incidencia de episodios de enfermedad CV. Esta relación, se ha mostrado independiente de una amplia serie de factores de confusión y ha sido a su vez refrendada por los estudios genéticos de aleatorización mendeliana, en los que las variantes que condicionan, tanto un descenso, como un aumento de las concentraciones de TG, se han asociado de forma intensa con un menor y un mayor riesgo CV, respectivamente.

Los principales mecanismos aterogénicos de los TG se deben a una serie de factores, entre los que se encuentran:

- Contribuir al depósito lipídico en la íntima arterial
- Las moléculas más pequeñas de lipoproteínas ricas en TG son captadas por los macrófagos.
- Hiperlipemia postprandial como factor de riesgo.
- Asociación a factores lipídicos: descenso cHDL y elevación LDL pequeñas y densas.
- Disfunción endotelial
- Estímulo de citoquinas y moléculas proinflamatorias.
- Aumento de la actividad monocitaria.
- Secreción factor tisular en endotelio y monocitos.
- Generación de trombina.
- Elevación de factores de coagulación (fibrinógeno, FVII, FXII).
- Deterioro de la fibrinólisis por aumento de PAI-1.

Los accidentes cardiovasculares siguen siendo un problema clínico, a la cabeza de los retos asistenciales y preventivos. Y todo ello a pesar de una mejora en el manejo de los factores de riesgo, en el que el tratamiento hipocolesterolemiantes con estatinas es primordial. No obstante, y a pesar del mismo, el riesgo persistente es inasumible y las tres cuartas partes de los pacientes fallecen de complicaciones cardiovasculares,

aún estando en tratamiento con estatinas y con el cLDL controlado en numerosas ocasiones²⁹.

Los estudios de base epidemiológica y genética han puesto en evidencia que la hipertrigliceridemia (un marcador de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y de sus remanentes) está directamente relacionada con un incremento en el riesgo cardiovascular al igual que los niveles bajos de cHDL, y que cuando ambos factores se encuentran (dislipemia aterogénica), lo que ocurre en un 50%³⁰ de los casos de procesos tan comunes como la diabetes, el síndrome metabólico o la obesidad, actúan de forma sinérgica multiplicando el riesgo.

En la actualidad se piensa que el papel de los TG como factor de riesgo para identificar sujetos con un perfil cardiometabólico deteriorado, un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y/o una diabetes tipo 2, es dependiente de la concentración de cHDL, de tal forma que la asociación de triglicéridos elevados y cHDL bajo tiene una acción sinérgica en relación con el riesgo cardiovascular. El exceso de TG se considera un factor de riesgo independiente debido a la aterogenicidad de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. La hipertrigliceridemia incrementa el riesgo por encima del calculado por métodos estandarizados (tablas de riesgo) y el tratamiento de la hipertrigliceridemia se acompaña de una reducción del riesgo cardiovascular.

1. 3. 3. Aumento de partículas LDL pequeñas y densas

Las partículas LDL son muy heterogéneas en tamaño, densidad y contenido lipídico, y su distribución no guarda relación con la concentración de colesterol total o la de colesterol LDL.

Sin embargo, el tamaño de las LDL está íntimamente relacionado con la concentración de partículas VLDL y de triglicéridos totales. De modo que a mayores concentraciones de TG, se van haciendo más pequeñas las moléculas de cLDL, comenzando a aumentar de forma relevante la concentración de LDL pequeñas y densas cuando los niveles de TG son superiores a 150 mg/dl y la mayor parte de los sujetos con niveles de TG superiores a 200 mg/dl, tienen elevadas concentraciones de

LDL pequeñas y densas³¹. En estudios posteriores, se descubrió que este defecto era reversible. En algunos estudios, la reducción de los niveles de TG por debajo de 140 mg/dl, parece revertir el tamaño de partícula de LDL de tamaño pequeño del fenotipo B a partícula de tamaño grande propio del fenotipo A.

Los mecanismos aterogénicos de las partículas LDL pequeñas y densas incluyen:

- Aumento de su periodo de residencia en el espacio subendotelial.
- Mayor fijación a los proteoglicanos arteriales.
- Mayor susceptibilidad a la agregación subendotelial.
- Mayor susceptibilidad a la oxidación.
- Menor afinidad por el receptor LDL.
- Mayor afinidad por los receptores “barrendero” de los macrófagos vasculares.

Este tipo de partícula LDL atraviesa al espacio subendotelial y permanece más tiempo en él que las LDL grandes, posiblemente por su menor tamaño y porque de forma primaria o de forma asociada al descenso funcional de las HDL, la disfunción endotelial favorece el aumento de permeabilidad de estas LDL pequeñas. Una vez en el interior de la pared arterial tienen mayor afinidad por los proteoglicanos vasculares, lo que favorece su agregación, oxidación y captación por los macrófagos y el desarrollo de células espumosas para formar placas ateromatosas.

1. 3. 4. Patogenia de la DA

En su patogenia destaca el papel de la hipertrigliceridemia por aumento de la síntesis hepática de TG y la disminución de su catabolismo periférico, que también explican otras alteraciones lipoproteicas asociadas, como la disminución de c-no-HDL y Apolipoproteínas B-100, y el aumento de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) grandes, remanentes de partículas ricas en TG y lipemia postprandial.

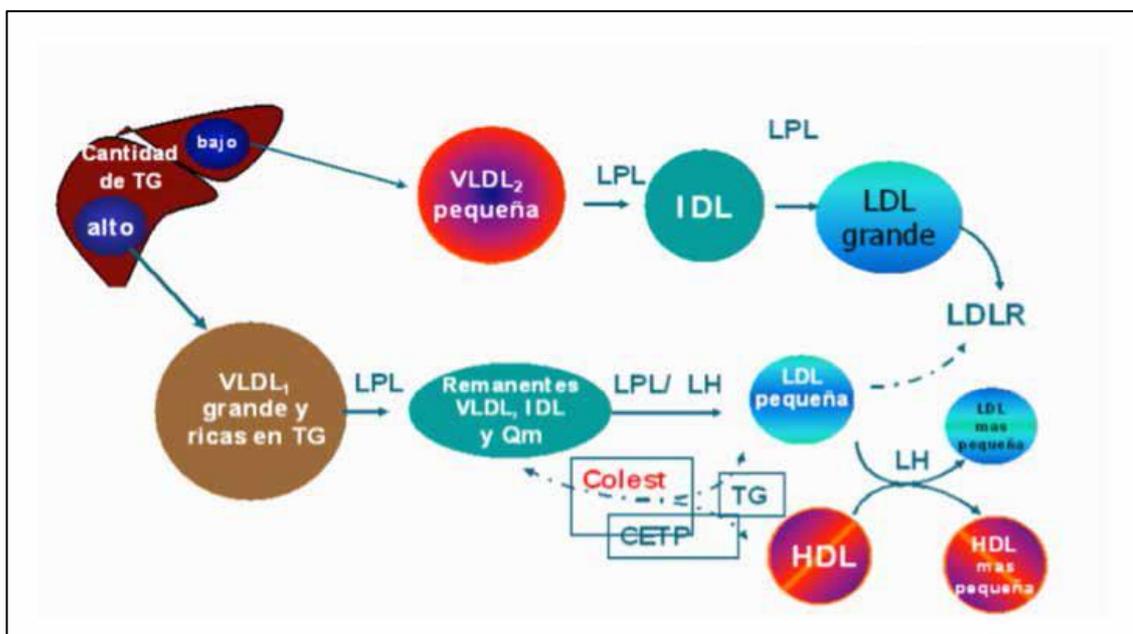
En la mayor parte de los casos el exceso de grasa intraabdominal produce un aumento de la liberación de ácidos grasos libres (AGL) procedentes de los adipocitos resistentes a la insulina. El aporte excesivo de AGL hacia el hígado induce una sobreproducción de partículas lipoproteicas de muy baja densidad (VLDL) ricas en

triglicéridos lo que explica la hipertrigliceridemia de estos sujetos que aumenta la expresión de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP).

Recientemente, se ha puesto de manifiesto que dietas ricas en fructosa, por lo general ligadas al consumo excesivo de bebidas azucaradas, inducen a un trastorno metabólico semejante.

En presencia de hipertrigliceridemia (figura 2), la transferencia de lípidos inducida por la CETP se realiza entre las partículas VLDL grandes y las HDL.

Figura 2. Patogenia de la DA.



TG: Triglicéridos; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja intensidad; CETP: Proteína transferidoras de ésteres de colesterol; CT: colesterol total; IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; LPL: Lipoproteínlipasas; LH: lipasa hepática; LDLR: receptores de LDL; VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad.

Modificado de Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia. *Atheroscler Suppl.* 2002; 3:47-51.

Las partículas HDL ricas en triglicéridos son sustrato tanto para la lipoproteína lipasa periférica como para la lipasa hepática que hidroliza sus TG. La partícula resultante es una partícula HDL pequeña y con escaso contenido en colesterol que justifica las concentraciones bajas de colesterol HDL de estos sujetos.

La sobreproducción hepática de partículas VLDL y el enriquecimiento en TG de las mismas explica no sólo la hipertrigliceridemia, sino dos fenómenos asociados

a la dislipemia aterogénica de extraordinaria importancia clínica: el aumento en la concentración de ApoB y el aumento de partículas LDL pequeñas y densas. Los diversos tipos de LDL son también el resultado del catabolismo de diferentes tipos de VLDL sintetizadas en el hígado. Cuando las partículas VLDL son relativamente pobres en triglicéridos (VLDL 2) se solapan con las partículas de densidad intermedia y se transforman en LDL grandes con gran afinidad por el receptor LDL y por tanto con vida media plasmática corta. Sin embargo, en presencia de resistencia periférica a la insulina, las partículas sintetizadas por el hígado son ricas en triglicéridos (VLDL 1), tienden a enriquecerse ApoCIII, por lo que su metabolismo periférico y su afinidad por el receptor LDL disminuye dando lugar con mayor facilidad a las LDL pequeñas y densas.

La trascendencia clínica de la Dislipemia Aterogénica reside en su aparición de forma muy frecuente en los sujetos con enfermedad cardiovascular prematura afectando al 50% de estos sujetos. Los dos fenómenos de la dislipemia aterogénica más relacionados con el riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular son la presencia de LDL pequeñas y densas, y de partículas HDL bajas en colesterol (HDL pequeñas y parcialmente disfuncionales).

1. 3. 5. Colesterol-No HDL

El colesterol-No HDL (c-no-HDL) representa esencialmente la suma del colesterol de las lipoproteínas que contienen apoB, es decir, las lipoproteínas aterogénicas con capacidad de depositarse en la pared arterial. Estas partículas están constituidas por las VLDL, IDL y LDL que corresponden respectivamente a las lipoproteínas de muy baja densidad, de densidad intermedia y baja, a las que habría que añadir los remanentes de los quilomicrones y la lipoproteína a [Lp(a)].

Su cálculo es sencillo: basta con restar de la cifra de colesterol total (CT), el colesterol vehiculizado por las cHDL. O sea, $c\text{-no-HDL} = CT - c\text{HDL}$.

Además, c-no-HDL puede ofrecer una magnitud del equilibrio entre lipoproteínas aterogénicas y antiaterogénicas, y esto es especialmente útil en situaciones clínicas tan frecuentes como la diabetes mellitus, el síndrome metabólico o la obesidad visceral, en las que la dislipemia aterogénica (aumento de triglicéridos, descenso de

cHDL y partículas LDL pequeñas y densas) es un trastorno característico, pasando a constituirse en un marcador de riesgo residual de origen lipídico³².

La guía europea de ESC/EAS para el manejo de las dislipemias aconseja el empleo de c-No HDL para la evaluación de riesgos, particularmente en personas con niveles altos de TG, DM, obesidad o niveles muy bajos de cLDL (recomendación clase I, nivel B). Los objetivos secundarios de c-no-HDL son < 2.2 , 2.6 y 3.4 mmol/l (< 85 , 100 y 130 mg/dl) para personas de riesgo muy alto, alto y moderado, respectivamente³³.

El análisis de ApoB se recomienda para la evaluación de riesgos, particularmente en personas con niveles altos de TG, DM, obesidad, síndrome metabólico o niveles muy bajos de cLDL. Se puede usar como una alternativa al cLDL, si está disponible, como la medida principal para la detección, el diagnóstico y el tratamiento, y puede preferirse a los de c-no-HDL en personas con niveles altos de TG, DM, obesidad o muy bajos niveles de cLDL³³.

1. 3. 6. Índice Triglicéridos/cHDLc (TG/cHDL) o Índice de Mayurama:

La relación TG/HDLc es predictor del RCV³⁴ y marcador de aterosclerosis establecida, excepto en mujeres pre/menopáusicas con lesiones subclínicas precoces, al igual que los cocientes CT/cHDL, LDLc/cHDL³⁵.

El aumento del cociente TG/cHDL se relaciona con la elevación de partículas LDL pequeñas y densas, las cuales se relacionan con el inicio y la progresión de la aterosclerosis³⁶. Es útil en la práctica clínica para la detección indirecta de LDL pequeñas y densas, como FRCV y de ECV de forma sencilla^{37, 38}, especialmente cuando es mayor de 2, habiéndose propuesto para el seguimiento de la DA en España por la SEA.

Es un potente predictor independiente de mortalidad por todas las causas y es un factor de riesgo de eventos cardiovasculares³⁹. Un estudio realizado en España en población laboral⁴⁰ probó que el cociente TG/cHDL tenía valor predictivo para el primer evento coronario en todas las categorías de índice de masa corporal (IMC), especialmente en sujetos sin obesidad o sobrepeso. Mediante un análisis multivariante, ajustado al hábito tabáquico, se demostró que el índice TG/cHDL

aumentaba hasta un 50% el riesgo del evento, mientras que el cLDL proporcionaba un incremento menor o no se encontraban diferencias estadísticamente significativas con HTA o SM.

Valores elevados del cociente se han relacionado con mayor número de accidentes cardiovasculares (ACV) en pacientes con cifras de LDL bajos o que disminuyeron por un tratamiento activo, pero sin haber conseguido cambios en los niveles de TG/cHDL⁴¹. El índice TG/cHDL permite predecir la mortalidad a corto plazo después de haber sufrido un ACV agudo⁴² y la Insuficiencia Renal Crónica estadio 3 o superior en ambos sexos⁴³, si bien se asoció a mayor supervivencia y a menor riesgo de ECV en pacientes hemodializados, al contrario de lo que sucede en la población general, por lo que no se deben tratar farmacológicamente a los pacientes en hemodiálisis cuando el índice TG/cHDL esté elevado⁴⁴.

El cociente TG/cHDL se ha relacionado con el SM, siendo una forma sencilla de estimar la resistencia a la insulina (RI) cuando es $\geq 3,5$. Ha sido considerado como predictor del SM en la infancia⁴⁵, predictor de SM en mujeres postmenopáusicas en Gana⁴⁶, marcador de RI en afroamericanos de ambos sexos cuando el cociente TG/HDLc $\geq 2,5$ ⁴⁷, predictor de riesgo de cardiopatía coronaria en hombres iraníes con SM⁴⁸, cuando el índice TG/cHDL $\geq 1,25$ en hombres y $\geq 0,86$ en mujeres chinas permite identificar a individuos con riesgo cardiometabólico alto y lesión orgánica subclínica de forma similar a las relaciones CT/cHDL y cLDL/cHDL⁴⁹. La relación de TG/cHDL y los criterios de SM identifican en un grado comparable a los sujetos hipertensos que están en mayor riesgo cardiometabólico y desarrollan significativamente más ECV⁵⁰. El índice TG/cHDL es considerado un predictor independiente de Diabetes Mellitus tipo 2, especialmente en mujeres chinas⁵¹, podría ser factor de predicción útil de futuros eventos de enfermedad cardiovascular en pacientes chinos con diabéticos tipo 2⁵². En otro estudio reciente, la alta proporción de TG/cHDL se asocia con la hipertensión arterial en la edad adulta temprana⁵³. Más recientemente se ha puesto de manifiesto que la relación TG/cHDL en hombres de mediana edad proporcionó una forma sencilla y potencialmente útil desde el punto de vista clínico para identificar un mayor riesgo de desarrollar ECV en personas sin diabetes o con ECV manifiesta⁵⁴.

1. 4. Situaciones clínicas asociadas a la DA

La dislipemia aterogénica tiene una gran importancia al estar asociada a diferentes patologías que en la población general son actualmente muy prevalentes y representan un alto riesgo cardiovascular (RCV), como el sobrepeso (37%), la obesidad (17%), la diabetes (14%) y el síndrome metabólico (30%)⁵⁵. Además, la dislipemia aterogénica es por sí misma un indicador de alto RCV en los sujetos con diabetes. En este sentido, la dislipemia aterogénica se asocia con un mayor riesgo de isquemia miocárdica o enfermedad coronaria angiográfica silentes en pacientes con diabetes tipo 2 y niveles de cLDL < 130 mg/dL⁵⁶.

De hecho, en la población española la prevalencia de dislipemia aterogénica es elevada, estando presente en el 34% de los diabéticos, el 21% de los pacientes de alto riesgo con cLDL controlado, y entre el 21 y el 34% de los pacientes con antecedentes de enfermedad vascular de alguna localización (coronaria, cerebral o arterial periférica)⁵⁷.

Obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico son las tres situaciones clínicas que con mayor frecuencia se expresan mediante los parámetros lipídicos y lipoprotéicos que definen a la dislipemia aterogénica. Adicionalmente, expresan DA y Enfermedad Renal Crónica muchos pacientes que ha sufrido un evento CV y los pacientes con dislipemia familiar combinada.

El objetivo fundamental en prevención cardiovascular sigue siendo con toda evidencia el descenso de los niveles de cLDL a valores óptimos, y la herramienta fundamental para ello, el tratamiento con estatinas. Las tasas de mortalidad cardiovascular han descendido casi un 40% en las últimas décadas, y al menos la mitad de esta reducción es el resultado de la monitorización y control del cLDL. Sin embargo, coincidiendo con el final del siglo XX y comienzos del XXI, se ha observado una tendencia mantenida hacia un marcado enlentecimiento del ritmo de descenso de morbimortalidad CV, muy bien documentada en EE UU pero también en el conjunto de países desarrollados. Esta inversión de la tendencia puede reflejar el incremento constante de la obesidad desde los años 70 en los países desarrollados,

con el consiguiente aumento paralelo en DM y SM. El sobrepeso y la obesidad afectan ahora al 66% de la población de EE UU. Además, el desafío clínico se ha hecho mucho mayor por la expansión de este fenómeno a prácticamente todos los países, en lo que se ha denominado una pandemia global. Los datos publicados recientemente en Lancet sobre evolución de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y adultos entre 1980 y 2013 en 188 países⁵⁸ muestran que el aumento global ha sido del 27,5% para los adultos y 47,1% en los niños; el crecimiento ha sido mucho más acelerado en algunos países en desarrollo, un fenómeno que resulta concordante con las observaciones del estudio INTERHEART⁵⁹ de un incremento mucho mayor del riesgo coronario en estos países emergentes. Particularmente dramática resulta la evolución en población infantil y juvenil: en los países desarrollados, el 23,8% de los chicos y 22,6% de las chicas menores de 20 años tenían sobrepeso u obesidad en 2013, mientras que en 1980 ocurría en el 16,9% y 16,2%, respectivamente; en los países en desarrollo se produjo un incremento del 8,1% en 1980 al 12,9% en 2013 en chicos y del 8,4% al 13,4% en chicas. En la población española, obesidad o sobrepeso están presentes en el 62,3% de los hombres y 46,5% de las mujeres con edad igual o superior a 20 años, con tasas del 27,6% y 23,8%, respectivamente, en edades inferiores a 20 años.

La pandemia de obesidad lleva aparejado un incremento similar y paralelo de los otros factores que, junto con ella, son fundamentales en la determinación del riesgo cardiometabólico: la DM2 y el SM. La prevalencia de la DM, en efecto, ha ido aumentando también de forma brutal en las últimas décadas, habiéndose calculado que en 2011 la enfermedad ha llegado a afectar a 366 millones de personas en todo el mundo, y la Federación Internacional de Diabetes ha estimado que para el año 2035 habrá un aumento del 55%, con 592 millones de afectados a nivel mundial, debido al rápido ascenso en los países en vías de desarrollo en forma similar a lo que ocurre con las tasas de obesidad. En los países desarrollados la prevalencia de DM-2 se sitúa entre el 10 y 15%; concretamente en España, datos del año 2013 sugieren que la tasa puede haber superado el 13% en población adulta, y el 39% en los mayores de 75 años. Una evolución similar a nivel global se ha observado con el SM. El término de Síndrome Metabólico surgió hace unos 30 años para definir la asociación, frecuente

en la clínica, de una serie de factores de riesgo de origen metabólico. El concepto de SM ha sido muy controvertido desde entonces, con criterios diagnósticos diferentes según definiciones diversas, por lo que se ha suscitado un consenso internacional que ha generado en 2009 una definición armonizada que goza de gran aceptación. Aplicando estos criterios, la prevalencia del SM en la población adulta de los países más industrializados se sitúa en torno al 30%; por ejemplo, el 34,3% en Estados Unidos. En España, los dos estudios recientes que han aportado mayor información obtienen datos diferentes: mientras en el estudio DARIOS, que incluyó 24.670 individuos de 10 comunidades autónomas con edad de 35-74 años, se observó una prevalencia del 31%, en el estudio ENRICA, con 11.149 individuos representativos de la población española en edad ≥ 18 años, la prevalencia observada ha sido del 22,7%. Posteriormente a la publicación del consenso de definición armonizada, la OMS ha auspiciado otro acuerdo que establece el concepto de síndrome metabólico premórbido (SMP), con exclusión de los pacientes que ya presentan DM o ECV (con un riesgo alto y susceptibles de tratamiento intensivo), y que se aplica al resto de pacientes, que deben ser el centro de la prevención primaria cardiometabólica. Este SMP aparece en un 24% y 16,9% de la población española en los estudios DARIOS y ENRICA, respectivamente⁶⁰.

La obesidad, el SM y la DM pueden aumentar el riesgo cardiometabólico a través de los factores de riesgo convencionales, pero también se van identificando mejor otros factores de riesgo emergentes a los que se atribuye un papel progresivamente creciente en el riesgo residual o no reconocido, tan manifiesto en el conjunto de estos pacientes. Alguno de estos factores- como la dislipemia aterogénica- está implícito en la propia definición de SM, y se ha mostrado como un predictor de riesgo particularmente potente en la mujer. El estudio INTERHEART, en el que se incluyeron más de 15.000 pacientes con infarto de miocardio comparados con una población control, se identificaron como factores de riesgo emergentes o adicionales, además de la obesidad abdominal, el cociente ApoB/ApoA-1, la actividad física baja, la ausencia de consumo diario de verduras y frutas, y factores psicosociales como depresión o stress.

Se reconoce en la actualidad que los factores de riesgo convencionales son menos

predictivos de eventos en población juvenil y en mujeres. En realidad, en los adultos, al menos la mitad de los accidentes cardiovasculares suceden en pacientes sin factores de riesgo tradicionales. El riesgo individual puede ser clarificado mejor si consideramos el concepto emergente de riesgo de desarrollar eventos a largo plazo, a lo largo de toda la vida. Las tablas convencionales de riesgo a plazo corto, tales como las de Framingham, están influenciadas de forma preponderante por factores fijos como la edad y el sexo. A lo largo de la vida, pueden actuar múltiples factores menos potentes de forma individual. De las personas con un riesgo Framingham de 10 o menos a 10 años, un porcentaje comprendido entre la mitad y los dos tercios están en riesgo alto a lo largo de la vida, predominantemente mujeres y varones jóvenes; de otra parte, las personas que mantienen una puntuación baja de Framingham a la edad de 50, es probable que presenten un riesgo a lo largo de la vida también bajo. Pues bien, los parámetros definitorios del SMP podrían llegar a ser particularmente útiles como indicadores relativos de riesgo a lo largo de la vida, en primer lugar la obesidad abdominal. Dos observaciones clínico-epidemiológicas recientes son muy demostrativas a este respecto:

1.- El registro CRUSADE incluyó un total de 111.847 pacientes con IM sin elevación del ST, demostrándose en ellos una potente relación linear inversa entre el IMC y la edad del primer infarto, tras ajustar para otros factores de riesgo, de tal manera que los pacientes más obesos del registro eran casi 15 años más jóvenes que los menos obesos en el momento de presentación del IM.

2.- La segunda observación deriva de los datos obtenidos muy recientemente en el *Bogalusa Heart Study*, el más amplio estudio epidemiológico de RCV a largo plazo en población infantil. En 1.061 participantes en el estudio que han alcanzado ya edades comprendidas entre 24 y 46 años, con un período de seguimiento medio de 28 años, y con cuatro o más determinaciones a lo largo de este tiempo del IMC y la TA, los investigadores han utilizado un abordaje nuevo para cuantificar la carga acumulada de aumento de la TA y adiposidad, y han estudiado su repercusión sobre el ventrículo izquierdo. Los valores más elevados de IMC y TA sistólica y diastólica, así como la carga final y su tendencia al incremento se asociaron de forma significativa con la hipertrofia de VI, con una influencia consistente y significativamente mayor del IMC.

Las observaciones de los últimos años sugieren también un papel muy destacado en el riesgo a largo plazo de la dislipemia aterogénica, contemplada en la definición de SM a través del aumento de TG y descenso de cHDL, y que muestra mayor capacidad predictiva de riesgo CV conforme descienden los niveles de cLDL. Tanto la DM2 como la obesidad abdominal determinan resistencia a la insulina, lo que limita la utilización de la glucosa y determina que la energía se obtenga de los depósitos grasos, con liberación de ácidos grasos libres que llegan al hígado y promueven la formación y posterior liberación de partículas VLDL de gran tamaño que, a través del intercambio de sus triglicéridos con colesterol de las LDL y la posterior hidrólisis de estos TG, determina la producción incrementada de LDL pequeñas y densas, muy aterogénicas por su tamaño, que pueden coincidir con valores no aumentados de cLDL, y que constituyen el tercer ingrediente –junto con hipertrigliceridemia y cHDL bajo- de la triada lipídica aterogénica. El papel del descenso del cHDL, al que durante años se atribuyó la responsabilidad fundamental en la carga aterogénica de esta triada, resulta más controvertido en la actualidad, sobre todo a partir de los resultados de ensayos recientes con fármacos que elevan el cHDL, como la niacina o los inhibidores de la CETP, y del análisis de algún estudio genético de randomización mendeliana que no encuentra relación entre variantes genéticas que se asocian a valores elevados de HDL y protección CV; las evidencias recientes sugieren que es más importante la funcionalidad que la cantidad de HDL. En cambio, está aumentando el protagonismo de la hipertrigliceridemia, sobre todo como indicador de la presencia elevada de lipoproteínas ricas en TG (LRT) y sus remanentes, particularmente en situación postprandial, que podemos estimar mediante el cálculo de colesterol remanente; por su menor tamaño, los remanentes, al igual que sucede con las LDL pequeñas y densas, penetran más fácilmente en la pared arterial, pero, además, no necesitan oxidarse para ser captadas por los macrófagos e inducen una mayor respuesta inflamatoria⁶¹. En definitiva, los componentes del síndrome metabólico parecen ser determinantes esenciales del riesgo a largo plazo, junto con otros factores emergentes derivados del Estudio INTERHEART.

Una cuestión importante es cómo repercutir la presencia del SM en la estimación del riesgo individual, resultando evidente una falta de armonización entre las guías

europeas y las americanas. La fórmula más utilizada es recurrir al c-no-HDL, en vez del cLDL, como referencia para la actuación preventiva o terapéutica. A partir de un metaanálisis de estudios prospectivos de cohortes, también se ha planteado la posibilidad de multiplicar por 1,5 en hombres y 2,0 en mujeres el riesgo obtenido a través de los cálculos convencionales⁶². Lo que cada vez parece más evidente es que la dislipemia aterogénica asociada a un SM, incluso en ausencia de DM2, debe ser considerada como factor pronóstico de morbimortalidad CV, y ser tenida en consideración para establecer las pautas de prevención, particularmente en hombres jóvenes y en mujeres. Dentro del estudio ICARIA, hemos evaluado recientemente la prevalencia de la dislipemia aterogénica en población laboral española (70.609 trabajadores, 71,5% varones y 28,5% mujeres, con una edad media de 39,2), y su relación con los factores de riesgo, encontrando una prevalencia de alrededor del 6% que, si asumimos que están en situación de riesgo, determinaría un aumento del 5% en los sujetos en situación de riesgo a edades tempranas de la vida⁶³.

1. 5. Riesgo residual en pacientes tratados con estatinas.

Es bien conocido que la disminución de los niveles de cLDL se acompaña de una reducción significativa del riesgo vascular, tanto en prevención cardiovascular primaria como secundaria. Sin embargo, incluso en pacientes tratados correctamente por la existencia de alguno o varios de los factores de riesgo considerados como fundamentales, como es el caso de la hipercolesterolemia tratada con estatinas, se mantiene de forma permanente un grave riesgo de padecer accidentes cardiovasculares. Esta persistencia de un riesgo residual vascular tiene distintos, y a veces numerosos, orígenes, pudiéndose –así– identificar diferentes componentes. Aunque algunos de estos factores no se pueden modificar (caso de la edad, el sexo, o los antecedentes de cardiopatía isquémica), otros sí son claramente modificables (por ejemplo lo relacionado con el estilo de vida o con posibles intervenciones farmacológicas adicionales). Entre estos últimos, algunos factores se encuentran relacionados con el perfil lipídico, y pueden ser tributarios de intervención terapéutica, bien porque no se encuentre previamente diagnosticados, o bien porque no se encuentren suficientemente controlados.

Los grandes estudios de intervención en prevención primaria o secundaria con estatinas, demuestran que es posible reducir el riesgo vascular de forma muy significativa en un porcentaje variable, que puede oscilar entre el 20 % y el 35 %, significando –en la práctica- que la fracción de riesgo residual puede ser cuantificada en un 65 % al 80 % según los estudios considerados. De hecho, aún considerando tratamiento intensivo con estatinas, o pacientes que se encuentran con cLDL controlado, el riesgo de padecer un accidente vascular es muy elevado y hasta un 20 % de los pacientes tratados de forma intensiva llegan a tener accidentes coronarios.

Adicionalmente, es preciso remarcar que las estatinas producen un beneficio significativo, pero menor, en el riesgo cardiovascular cuando existe –precisamente- un síndrome de HDL bajo o una hipertrigliceridemia, hallazgo que se encuentra sistemáticamente en los estudios de prevención primaria y secundaria con estatinas (estudios 4S, LIPID, CARE, WOSCOPS, AFCAPS/TEXCAPS, HPS, TNT). Además, y a pesar del beneficio observado, se ha comprobado que el resultado final alcanzado con las estatinas sobre el riesgo cardiovascular también es menor en pacientes con diabetes mellitus (estudios ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA) o síndrome metabólico (estudio WOSCOPS), en los que este tipo de dislipemia es muy frecuente. Ello hace que el riesgo vascular residual de cualquier población se encuentra particularmente condicionado por la pandemia de obesidad, síndrome metabólico y DM2.

Con respecto a los componentes lipídicos del riesgo residual, y al margen de lo que puede aportar el hecho –por otra parte frecuente- de que los objetivos de cLDL no se hayan alcanzado con el tratamiento con estatinas, es necesario señalar factores no ligados a la hipercolesterolemia. De entre ellos, la hipertrigliceridemia y el cHDL bajo, que constituyen la Dislipemia Aterogénica, son las alteraciones más emblemáticas susceptibles de intervención.

Numerosas evidencias han focalizado el interés sobre la importancia relativa de los triglicéridos y de las HDL como parte importante del riesgo residual. De hecho una reducción de 1 mg/dl de cHDL aumenta un 2-3 % el riesgo de enfermedad cardiovascular, mientras que un aumento de 1 mg/dl disminuye el riesgo de

enfermedad coronaria en un 6 %. En un reciente metaanálisis sobre el papel de la hipertrigliceridemia, se ha señalado que el incremento de 1 mmol/L de triglicéridos incrementa el riesgo relativo de mortalidad coronaria en un 13 %.

El riesgo relativo atribuible a estos dos factores: la hipertrigliceridemia y el cHDL bajo, se puede considerar superior a 2, cuando coexisten con hipercolesterolemia, pero se eleva a 4 cuando la cifra de cLDL es inferior a 100 mg/dl, tal y como se ha demostrado en el estudio PROCAM, o incluso se multiplica por 10 cuando el cLDL se encuentra controlado, como ha demostrado el estudio REALIST⁶⁴. Por tanto, aún siendo importante el impacto de ambos factores cuando existe hipercolesterolemia, su importancia es aún mayor en ausencia de ella, bien sea por intervención previa con estatinas o sin ella. Expresado de otra forma, el riesgo asociado a esta dislipemia aterogénica no se elimina mediante un tratamiento con estatinas, a pesar –incluso– de alcanzar objetivos terapéuticos de cLDL.

En consecuencia, la dislipemia aterogénica es un elemento clave que contribuye al riesgo vascular residual al estar caracterizada por un desbalance entre lipoproteínas proaterogénicas conteniendo ApoB (caso de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y las lipoproteínas remanentes que también contienen colesterol) y lipoproteínas antiaterogénicas que contienen ApoA1 (caso de las HDL), actuando sinérgicamente. De esta manera, la dislipemia aterogénica se convierte en un objetivo diagnóstico y terapéutico, secundario a la reducción de LDL y aun cuando el cLDL se encuentre controlado, y cuya reducción tiene un beneficio potencial sobre este riesgo residual.

La intervención sobre el estilo de vida es la piedra angular del tratamiento frente a la dislipemia aterogénica para reducir el riesgo residual asociado a la misma. Tiene un efecto metabólico significativo con incrementos medios de 5 mg en HDL y reducción media de 30 mg en triglicéridos. Pero incluso en individuos o pacientes altamente motivados, la intervención intensiva sobre el estilo de vida suele ser insuficiente. De esto se deriva que, en la práctica, la mayoría de los pacientes que requieren intervención terapéutica van a requerir, finalmente, tratamiento farmacológico enfocado a resolver la dislipemia aterogénica.

Desde el punto de vista farmacológico, los fibratos son el tratamiento usualmente disponible para reducir el riesgo residual asociado a la dislipemia aterogénica, incluídas las evidencias con estatinas, que –aunque reducen significativamente el riesgo LDL dependiente- no evitan el riesgo dependiente de la hipertrigliceridemia o de HDL bajo. De hecho, en los pacientes tratados con estatina y fibrato, aquellos pacientes con dislipemia aterogénica (TG > 204 mg/dL y HDL < 34 mg/dL) muestran una reducción relativa adicional de su riesgo en un 30 %. Esta es la consecuencia, precisamente, del efecto del fenofibrato en pacientes con hipertrigliceridemia en los que, de forma selectiva, reduce significativamente la hipertrigliceridemia, muy particularmente la dislipemia (hipertrigliceridemia) postprandial.

Por todo lo anterior, las evidencias señalan la necesidad de una intervención farmacológica óptima al objeto de alcanzar los objetivos terapéuticos en todos los parámetros lipídicos, y no sólo en el cLDL. Un abordaje combinado con estatinas y fibratos (vigilando una correcta asociación de fenofibrato con la estatina, y una monitorización periódica) puede mejorar la consecución de objetivos terapéuticos y mejorar, asimismo, el perfil lipídico de una manera global (cLDL, cHDL y TG), reduciendo –así- el riesgo residual propio de los pacientes tratados con estatinas⁶⁵.

1. 6. Diagnóstico de la dislipemia aterogénica

La dislipemia aterogénica se caracteriza por hipertrigliceridemia, que es consecuencia del aumento del conjunto de las lipoproteínas ricas en TG, incluyendo sus partículas remanentes, y por la elevación moderada de las LDL, es decir el conjunto de las lipoproteínas aterogénicas que contienen apoB. Todas estas lipoproteínas podemos cuantificarlas mediante las concentraciones de c-no-HDL o de apoB. Por otro lado, existe una disminución del cHDL.

Junto a estas alteraciones, la presencia de un aumento de las partículas LDL pequeñas y densas, calculadas indirectamente por el índice TG/cHDL y el aumento de los cocientes aterogénicos, especialmente CT/cHDL, forman el conjunto de los hallazgos en esta dislipemia⁶⁶.

Para el diagnóstico de la DA se aconseja una detección oportunista de casos en aquellos fenotipos que predisponen a la dislipemia aterogénica: pacientes con alto/muy alto riesgo cardiovascular, diabéticos tipo 2, síndrome metabólico, obesidad visceral, insuficiencia renal crónica y en hiperlipemia familiar combinada. En estos grupos de pacientes se recomienda realizar un perfil lipídico completo y el cálculo del c-no-HDL en el ámbito de la atención primaria, siendo necesario derivar a las unidades de lípidos aquellos casos en los que se requieran determinaciones más complejas (tabla 3).

Tabla 3. Pruebas para el diagnóstico de DA.

• Perfil lipídico (Colesterol, TG, cHDL, cLDL, c-no-HDL)
• Separación Lipoproteínas por ultracentrifugación
• Estudio composición lipoproteínas
• Cuantificación de Apo B-100, Apo AI
• Cuantificación de Apo CII/CIII
• Genotipo Apo E
• Actividad LpL postheparina
• Mutaciones de hipercolesterolemia familiar (lipochip)
• Otras pruebas enzimáticas y de biología molecular

TG: Triglicéridos; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja intensidad; c-no-HDL: colesterol no HDL; CT: colesterol total; ApoB-100: apolipoproteína B 100; Apo AI: Apolipoproteína AI; Apo CII/CIII: Apolipoproteína CII/CIII; Apo E: Apolipoproteína E; LpL: Lipoproteín Lipasa.

Modificado de Ascaso JF, Pintó X, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea Á, Díaz A, Pedro-Botet J, et al. Dislipidemia aterogénica 2019. Documento de consenso del Grupo de Dislipidemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Clin Investig Arterioscler. 2020. doi.org/10.1016/j.arteri.2019.11.004.

El diagnóstico de las dislipemias en general se basa siempre en la comprobación analítica de la alteración lipídica. Para valorar la Dislipemia Aterogénica debe determinarse el perfil lipídico básico, que incluye, colesterol total, TG, cLDL y el cHDL. El cLDL se determina mediante un cálculo matemático, empleando la fórmula de Friedewald: $cLDL = CT - [cHDL / \text{triglicéridos}/5]$ en mg/dl.

Esta fórmula no puede aplicarse cuando las concentraciones de TG son altas, en particular cuando superan los 400 mg/dl. En estos casos se puede usar el cLDL determinado de forma directa, o bien según recomiendan las guías, utilizar el c-no-

HDL (CT-cHDL) que incluye al colesterol vehiculizado por lipopartículas aterogénicas que contienen ApoB (VLDL, remanentes de quilomicrones, IDL, LDL y partículas LDL pequeñas y densas), por dicho motivo se ha considerado un objetivo secundario del tratamiento en pacientes con TG elevados y se ha propuesto como un marcador de la concentración sérica de Apo B en la práctica clínica.

En la valoración de los resultados analíticos obtenidos, se deben considerar algunos factores que influyen como fuente de variación extra analítica en los mismos, y que, en general, obedecen a diferencias intraindividuales (efecto de la comidas, la dieta o la postura y venostasis) e interindividuales (efecto geográfico, de la edad, del sexo). Para disminuir la variabilidad es necesario disponer, al menos, de dos determinaciones lipídicas diferentes previas a la confirmación diagnóstica de una dislipemia aterogénica, separadas por un intervalo superior a una semana e inferior a los tres meses, y realizar una tercera determinación cuando las diferencias existentes sean superiores a un 25% para el colesterol total o a un 65% para los TG usando siempre la media aritmética de las dos muestras, cuya diferencia sea inferior a la indicada.

Para reducir y controlar esta variabilidad la Sección de Lípidos y Riesgo Cardiovascular de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular realiza una serie de recomendaciones a tener en cuenta:

1. El individuo debe mantener la dieta habitual y el peso estable durante las 2-3 semanas previas a la extracción.
2. Los niveles de ejercicio físico, consumo de tabaco e ingesta de alcohol no se modificarán durante las 2-3 semanas previas a la extracción.
3. Se debe evitar los ejercicios intensos las 24 horas previas a la extracción.
4. Se debería suspender cualquier medicación no imprescindible, por lo menos un mes antes de la extracción.
5. El diagnóstico se hará preferiblemente en sujetos sin enfermedad en fase, o en proceso agudo. Hay que realizar las determinaciones después de transcurrir tres semanas tras una enfermedad intermitente o tres meses tras una enfermedad grave.

6. Para reflejar los valores usuales de lípidos de una persona tras un infarto agudo de miocardio, el espécimen de sangre debe ser obtenido durante las primeras 24 horas posteriores al infarto o después de los tres meses.
7. Los resultados obtenidos en una mujer embarazada sólo serán valorables tras la lactancia.
8. El ayuno previo de 12 a 14 horas es indispensable para el diagnóstico y seguimiento de las dislipemias. Eventualmente, y sólo para el cribado, las medidas de colesterol y cHDL se pueden realizar utilizando muestras de pacientes que no han realizado el ayuno previo.
9. Los cambios posturales pueden afectar a las concentraciones de los lípidos, por ello se debe realizar la extracción de sangre siempre con el paciente en la misma posición.
10. El torniquete no debe estar puesto más de 1 minuto durante la venopunción.
11. El espécimen de elección es el suero obtenido al centrifugar la sangre en condiciones refrigeradas, antes de que transcurran dos horas de su toma.
12. Lo ideal es realizar la medición el día de la extracción. Si no fuera posible, se puede conservar la muestra separada y preservada de la luz teniendo en cuenta los límites de estabilidad de la magnitud a medir.
13. Para establecer la concentración habitual de lípidos del paciente y antes de tomar una decisión, se debe realizar la extracción de dos muestras de sangre como mínimo, con un intervalo de una semana y considerar el valor medio.

Otras determinaciones que pueden ayudar al diagnóstico y caracterización de la DA son la determinación de la ApoA1 y la ApoB. La ApoB constituye la mayor parte del contenido proteico de las LDL, y también está presente en las IDL y VLDL, y la ApoA1 es la principal apolipoproteína del cHDL. Por tanto, ambas apolipoproteínas aportan por separado gran información para la detección de individuos de alto riesgo.

Existe una sola molécula de ApoB en cada partícula de las lipoproteínas VLDL, IDL, LDL grandes y flotantes (fenotipo A de LDL) así como LDL pequeñas y densas (fenotipo B). Por lo tanto, la ApoB representa el número total de partículas potencialmente aterógenas. Al encontrarse la ApoB en un 90% en las LDL, para una concentración similar de LDL, unos niveles elevados de ApoB van a reflejar la

presencia de LDL pequeñas y densas, especialmente cuando sus valores son inferiores a 90 mg/dl, estando indicada su determinación para la caracterización fenotípica en pacientes con dislipemia diabética, síndrome metabólico, ECV establecida e hiperlipemia familiar combinada en las Unidades de Atención Especializada.

La ApoA1 es el principal componente proteico de las HDL y es la responsable del inicio del transporte reverso del colesterol. El balance entre ApoB y ApoA1 indica riesgo cardiovascular; a mayor ratio, mayor es el riesgo.

El c-no-HDL incluye todas las lipoproteínas que contienen ApoB [LDL, IDL, VLDL, remanentes de QM y Lp(a)], por dicho motivo se ha considerado un objetivo secundario del tratamiento en pacientes con TG > 200 (200-500) y refleja exclusivamente el contenido de colesterol de las lipoproteínas, por lo que se ha sugerido que podría ser un marcador que refleja todas la lipoproteínas que contienen ApoB. El Cálculo del c-no-HDL es de fácil manejo en las consultas de atención primaria, por lo que es el parámetro a usar, dejando la determinación de ApoB y ApoA1 para su determinación en atención especializada.

Todos los componentes del perfil lipídico, el c-no-HDL, la ApoB y la ApoA1 están considerados en la actualidad como factores de riesgo cardiovascular independientes con distinto poder predictivo. Cuando la DA está presente confiere un alto riesgo cardiovascular y es responsable del riesgo residual de origen lipídico.

No se aconseja el cálculo del riesgo cardiovascular en los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, dislipemia primaria aterogénica, diabetes con algún FRCV añadido y/o lesión orgánica, ni en los pacientes con enfermedad renal crónica con Filtrado Glomerular < 30 ml/m/m², en los que la presencia de DA les confiere un riesgo mucho mayor^{67, 68}.

En los demás pacientes con dislipemia de tipo mixto, las guías europeas sobre el abordaje de la dislipemia (ESC/EAS) y las guías de prevención cardiovascular de la ESC recomiendan que en España se empleen las tablas de cálculo de riesgo de SCORE de

bajo riesgo de mortalidad cardiovascular. El cHDL y los triglicéridos dejan de ser objetivos terapéuticos. El papel del cHDL pasa a ser un modulador del RCV que debe tenerse en cuenta en el cálculo del riesgo. En una adenda en el año 2012, la ESC edita las tablas SCORE para las mismas poblaciones cuyo riesgo es modulado a la baja cuando el cHDL es alto y modulado al alza cuando el cHDL es bajo. El Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular recomienda seguir las directrices de las sociedades europeas para el manejo de las dislipemias⁶⁹.

Tabla 4. Utilidad de los Índices aterogénicos en el diagnóstico de la DA.

Índices	Objetivos Primaria		Prevención		Objetivos Alto riesgo Cardiovascular	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
Cociente CT/cHDL	< 4,5	< 4	< 3,5	< 3	< 3,5	< 3
Cociente cLDL/cHDL	<3	< 2,5	< 2,5	< 2	< 2,5	< 2
Cociente Apo-B/Apo-AI	0,9	< 0,8	< 0,7	< 0,6	< 0,7	< 0,6
Cociente c-no-HDL /cHDL	< 4,5	< 4	< 3,5	< 3	< 3,5	< 3
Índices indicadores indirectos del tamaño de las partículas LDL						
Cociente LDLc/Apo B	< 1,3 indica mayor N ^o de partículas LDL pequeñas y densas					
Cociente TG/cHDL	> 2 indica mayor N ^o de partículas LDL pequeñas y densas					
Cociente VLDL/TG	> 0,3 puede considerarse la presencia de Dislipemia Tipo III					

TG: Triglicéridos; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja intensidad; CT: colesterol total; Apo-B: apolipoproteína B; Apo-AI: Apolipoproteína AI; c-no-HDL: colesterol no HDL.

En la Dislipemia Aterogénica son especialmente útiles en atención primaria los cocientes CT/HDLc para una mejor predicción del riesgo, y el cociente TG/HDLc para la detección de LDL pequeñas y densas.

Adicionalmente, el uso de los índices aterogénicos (Tabla 4) nos puede ayudar a mejorar la predicción de la enfermedad cardiovascular (ECV) en la práctica clínica habitual, a clasificar y tratar mejor a los pacientes con DA, especialmente el empleo de los cocientes CT/cHDL como predictor de ECV, ya que cuando están elevados indican mayor riesgo que el señalado por las tablas, y el cociente TG/cHDL para la identificación de los pacientes con cLDL pequeñas y densas en el ámbito de la atención primaria.

1. 7. Objetivos de control de la dislipemia aterogénica

El c-no-HDL representa fundamentalmente la suma del colesterol de las lipoproteínas que contienen apoB, es decir las lipoproteínas aterogénicas con capacidad de depositarse en la pared arterial. Por ello, en los pacientes con DA se ha recomendado que el objetivo terapéutico más adecuado es el c-no-HDL o la apoB, ya que ambos parámetros se correlacionan mejor con el RCV que el cLDL⁷⁰.

El c-no-HDL ha demostrado ser un factor de RCV muy potente, que puede en la clínica habitual sustituir a la apoB, al ser más económico y fácil de calcular ya que requiere únicamente la resta del cHDL al colesterol total, como ya se ha comentado con anterioridad, parámetros analíticos disponibles en todos los laboratorios clínicos de los centros de atención sanitaria. Actualmente, se recomienda medir, siempre que clínicamente se pueda, la apoB, especialmente en los casos con dislipemia aterogénica y en las alteraciones con ella relacionadas, hipertrigliceridemia, obesidad, síndrome metabólico, diabetes, enfermedad cardiovascular clínica y bajos niveles de cLDL³³.

Las evidencias científicas sobre la asociación entre los niveles elevados de cLDL y el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular son fuertes e indiscutibles. Sin embargo, aún con un adecuado control del cLDL queda un considerable porcentaje de sujetos que mantienen un elevado riesgo vascular atribuible a otras alteraciones lipídicas, como la hipertrigliceridemia y el descenso de cHDL. El mayor RCV se encuentra cuando coexisten alteraciones en las tres fracciones lipídicas: aumento del cLDL y TG y descenso del cHDL.

El meta-análisis de Anderson et al.⁷¹ con 62.154 pacientes incluidos en 8 estudios demostró que el c-no-HDL tenía mejor correlación con el riesgo cardiovascular que el cLDL; además, los sujetos que alcanzaban los objetivos terapéuticos de cLDL pero no de c-no-HDL tenían un incremento de riesgo del 32% en comparación con aquellos que conseguían ambos objetivos. Datos similares han sido aportados por Boekholdt et al.⁷².

Asimismo, un reciente estudio ha puesto de manifiesto que la progresión de la placa de ateroma estaba más estrechamente asociada con las concentraciones de c-no-HDL que con los de cLDL. En este sentido, los niveles más bajos de c-no-HDL y TG mostraron una asociación significativa con la regresión de la placa a través de las diferentes categorías de RCV⁷³.

Por ello, se considera que en los pacientes con DA el principal predictor de riesgo y por ello el objetivo primario de control es el c-no-HDL ⁷⁴. Por otro lado, se ha establecido que el RCV que tienen los sujetos con DA es doble o triple que el de la población general y en la mayoría de los casos tienen un alto RCV^{75,76}.

El cálculo del c-no-HDL basado en el colesterol total menos el cHDL, se establece como objetivo según RCV sus valores se han establecido como los del objetivo de cLDL más 30 mg/dL.

El objetivo primario de control de la DA serán el c-no-HDL y la apoB. Los objetivos secundarios de c-no-HDL son < 85, 100 y 130 mg/dl para personas de riesgo muy alto, alto y moderado, respectivamente. Los objetivos secundarios de ApoB son <65, 80 y 100 mg/dl para personas de riesgo muy alto, alto y moderado, respectivamente (Tabla 5).

Los objetivos de control secundarios son los TG y cHDL: la hipertrigliceridemia es un factor independiente de RCV y se consideran concentraciones óptimas las de TG <150 mg/d⁷⁷. Por tanto, el objetivo terapéutico, aunque no ha sido claramente establecido, puede considerarse <150 mg/d ya que indica un riesgo más bajo y niveles más altos indican la necesidad de buscar otros factores de riesgo³³.

Las concentraciones plasmáticas de cHDL < 40 mg/dL en hombres y < 45 mg/dL en mujeres son también consideradas como un factor independiente de RCV y, en consecuencia, sería deseable tener cifras superiores a las mencionadas^{3,77}.

En el análisis del estudio PROVE IT-TIMI 22, estudio prospectivo en 4162 pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo, que fueron tratados con estatinas (pravastatina o atorvastatina), se observó que aquellos que controlaban el cLDL por debajo de 70 mg/dL obtuvieron una reducción de un 16% de episodios

cardiovasculares recurrentes, mientras que el grupo con reducción de cLDL (<70 mg/dL) y de TG por debajo de 150 mg/dL el descenso de episodios cardiovasculares fue del 28%⁷⁸.

Tabla 5. Objetivos de tratamiento de la DA.

Objetivo primario	c-no-HDL (mg/dl)	ApoB (mg/dl)
Muy alto riesgo CV <ul style="list-style-type: none"> • ECV documentada: clínica (SCA, IAM, angor, revascularización, ictus o TIA, EAP) o imagen inequívoca (placa > 50% con ultrasonidos) • DM con lesión órgano diana o 1 de los 3 FRCV mayores o DM1 >20 años • ERC - FGe <30 ml/min/ • SCORE ≥10 • HF con ECV o con 1 FRCV mayor 	<85	<65
Alto riesgo CV <ul style="list-style-type: none"> • 1 FRCV grave (CT >310 mg/dL, cLDL >190 mg/dL, PA ≥180/110 mmHg. • HF sin otro FRCV • DM sin LOD, con ≥10 años de evolución o con 1 FRCV • ERC: FGe 30-59 mL/min • SCORE: 5-9 	<100	<80
Riesgo CV moderado <ul style="list-style-type: none"> • DM1 <35 años o DM2 <50 años, duración <10 años. • SCORE: 1-4 	<130	<100
Objetivos secundarios Tras conseguir el objetivo primario	TG (mg/dl)	cHDL (mg/dl)
	<150	>40 H >45 M

c-no-HDL = colesterol unido a las lipoproteínas aterogénicas (colesterol total menos colesterol de las lipoproteínas de alta densidad); ApoB = apolipoproteína B; CV = cardiovascular; DM1 o diabetes mellitus tipo 1; SCORE = puntuación de riesgo de muerte cardiovascular de las sociedades europeas; CT = colesterol total; PA= presión arterial; HF = hipercolesterolemia familiar; FRCV = factor de riesgo cardiovascular; DM = diabetes mellitus; LOD = lesión de órgano diana, ERC = enfermedad renal crónica; FGe= filtrado glomerular estimado; EVC = enfermedad cardiovascular; SCA = síndrome coronario agudo; IAM = infarto agudo de miocardio; TIA = isquemia cerebral transitoria; EAP= enfermedad arterial periférica; TG = triglicéridos; cHDL = colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; H = hombres; M = mujeres.

Modificado de Mach F, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* (2019) 00, 1-78. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

1. 8. Tratamiento de la dislipemia aterogénica

1. 8. 1. Beneficios del tratamiento de la DA

Los niveles elevados de cLDL son el mayor predictor de enfermedad cardiovascular y constituyen el objetivo primario en el tratamiento de las dislipemias^{79, 80}. La guías europeas más recientes^{3, 33}, como se comentó en el apartado anterior, consideran que los niveles de c-no-HDL y la ApoB son el objetivo secundario de control lipídico cuando los TG > 200 mg/dl y el objetivo primario del control de la DA. Los TG y el cHDL son el objetivo secundario de la DA. Niveles de TG superiores a 150 mg/dl, deben ser considerados como un marcador de riesgo cardiovascular incrementado, por otra parte, aunque consideran que no hay evidencias para considerar un nivel a partir del cual el cHDL pueda ser considerado de riesgo, niveles inferiores a 40 mg/dl en varones y 45 mg/dl en mujeres pueden considerarse marcador de riesgo cardiovascular. El tratamiento de la DA se basa en dos pilares fundamentales: modificación del estilo de vida y/o tratamiento farmacológico.

Además de la modificación del estilo de vida, la primera línea de la terapia farmacológica hipolipemiente es el uso de una estatina, afirmación refrendada por una gran evidencia de los beneficios sobre la morbimortalidad cardiovascular. En un metanálisis de más de 90.000 pacientes basado en 14 ensayos clínicos con estatinas, se comprobó que una reducción del cLDL de aproximadamente 40 mg/dl significaba una reducción del 12% en la mortalidad global, un 19% de descenso de la mortalidad coronaria y una caída del 21% de cualquier evento vascular⁸¹. No obstante, los estudios TNT y TIMI-22 han identificado un riesgo residual para accidentes macrovasculares asociado a los triglicéridos y al cHDL, a pesar de un correcto control del cLDL^{82, 83}. El estudio TNT resalta como en los pacientes con cLDL bajo (incluso menor a 70 mg/dL) y en tratamiento con dosis altas de estatinas, la cifra de cHDL se manifiesta como un determinante del riesgo cardiovascular. Adicionalmente, en el estudio PROVE IT-TIMI

22, una cifra de triglicéridos superior a 200 mg/dL se asociaba a un elevado riesgo de accidentes coronarios recurrentes en los enfermos con cLDL menor de 70 mg/dL.

Por tanto, el tratamiento de las dislipemias, las estatinas siguen siendo la primera elección para disminuir el cLDL, sin embargo, sabemos que el tratamiento con estatinas no elimina totalmente el riesgo cardiovascular residual asociado a dislipemia aterogénica⁸¹.

Los pacientes que presentan dislipemia mixta, es decir, cifras moderadamente elevadas de colesterol total y cLDL con hipertrigliceridemia, generalmente se asocian a cifras de cHDL bajo y, por tanto, con incrementos de c-no-HDL y de apoB, lo que condiciona un incremento del riesgo cardiovascular. En estos pacientes las estatinas no consiguen un efecto sobre el riesgo cardiovascular, similar a lo que ocurre con la hipercolesterolemia aislada, permaneciendo el denominado riesgo cardiovascular residual; en pacientes con elevado riesgo cardiovascular, se plantearía la asociación de estatina con fenofibrato como la más adecuada. En este sentido, los fibratos han mostrado su eficacia, especialmente para reducir las cifras de triglicéridos, además de para modificar los diferentes parámetros de la dislipemia aterogénica. El tratamiento combinado estatina-fibratos es más eficaz que la monoterapia para la reducción del riesgo cardiovascular y se asocia con un menor riesgo de eventos cardiovasculares⁸⁴.

La situación de riesgo cardiovascular residual es particularmente interesante en pacientes diabéticos que suelen cursar con dislipemia aterogénica. En diferentes estudios realizados en este tipo de pacientes con la asociación de estatina y fenofibrato, se comprueba, además de la normalización de las cifras de cLDL, un descenso notable de los niveles de triglicéridos y un incremento de las cifras de cHDL.

La combinación de simvastatina y fenofibrato en el estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)* fue la primera descripción de la eficacia de esta asociación; si bien no redujo significativamente los eventos cardiovasculares no fatales y la muerte cardiovascular en pacientes diabéticos frente a la simvastatina en monoterapia, un análisis específico demostró que en pacientes con triglicéridos

elevados (> 200 mg/dl) y cHDL disminuido (< 34 mg/dl) el riesgo relativo cardiovascular se redujo en un 31% en el grupo de terapia combinada frente a la monoterapia con simvastatina⁸⁵. Posteriormente, en el estudio ACCORD Eye⁸⁶ se comprobó que la asociación de simvastatina y fenofibrato redujo significativamente la progresión de la retinopatía diabética. En consecuencia, para abordar la reducción del riesgo residual parece necesario contemplar la optimización de los resultados en la triada lipídica: cLDL, cHDL y triglicéridos, eventualmente con una combinación de fármacos tal y como se ha comprobado hasta este momento. En el estudio *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study* (FIELD) no se produjeron reducciones significativas en los objetivos primarios de mortalidad, pero el tratamiento con fenofibrato disminuyó los accidentes cardiovasculares totales, aunque este era un objetivo secundario de este estudio⁸⁷, en este estudio se demostró además un efecto beneficioso del fenofibrato en el riesgo microvascular, con una reducción en la progresión de la microalbuminuria, en el desarrollo y progresión de la retinopatía y en el riesgo de amputación en extremidades inferiores.

Podemos resumir que la mayoría de guías así como las recomendaciones NICE, indican el empleo de fibratos cuando el riesgo cardiovascular es elevado, como en la diabetes tipo 2, si los triglicéridos se encuentran entre 200 y 400 mg/dl. Estas recomendaciones están avaladas por los estudios clínicos que muestran una mejoría significativa de los triglicéridos y del cHDL con los fibratos en comparación con las estatinas, así como un beneficio clínico de los fibratos en los casos de cHDL bajo y/o triglicéridos elevados.

1. 8. 2. Modificación del estilo de vida

El estilo de vida no es una variable simple, sino que está compuesta a su vez por otras variables intermedias que son las que podemos medir, no sin grandes sesgos (sedentarismo, obesidad, tabaquismo, alcohol, alimentación, etc). Un estilo de vida cardiosaludable está ligado a modificar dichas variables intermedias y aproximarlas a las que los estudios epidemiológicos ponen como ejemplo. Estilos de vida, pueden existir tantos como personas, pero un estilo de vida cardiosaludable tiene que seguir los consejos que la medicina considera protectores de la salud.

1. 8. 2. 1. Abandono del tabaco:

El tabaco continúa siendo en la actualidad como primera causa de mortalidad evitable en España. Aún ahora, el 29,5% de la población española de 16 y más años (35,3% de los hombres y 23,9% de las mujeres) fumaba en el año 2007.

El porcentaje de población que fuma 20 o más cigarrillos al día (población gran fumadora) constituye un grupo de especial riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con el tabaquismo, dada la clara relación dosis-respuesta entre el factor de exposición y sus consecuencias. En España, en el año 2006/07, el 10,9% de la población de 16 y más años declaró ser gran fumadora, porcentaje mayor entre los hombres (15,3%) que entre las mujeres (6,8%). La tendencia de dicha prevalencia desde 2001 fue descendente.

El tabaquismo se relaciona con alteraciones del metabolismo lipídico. La alteración principal es el descenso del cHDL. Un nivel bajo de cHDL es dos veces más frecuente en fumadores que en no fumadores. Un análisis de varios estudios publicados sugirió que los grandes fumadores tenían 8,9% menos en el nivel de colesterol HDL comparado con quienes no fuman. Sin embargo, otros estudios más recientes indican que esta diferencia puede ser superior al 13% en mujeres y al 15% en hombres. Niveles reducidos de colesterol HDL también se han encontrado en fumadores pasivos.

El abandono del consumo de tabaco mejora el perfil lipídico sobre todo por incremento del cHDL, aunque también se ha acompañado en algún estudio de un descenso de los triglicéridos.

Un metaanálisis que incluyó a 29 estudios de cohortes evaluó los efectos del abandono del tabaquismo sobre el perfil lipídico, demostrando que el colesterol HDL aumentaba 3,9 mg/dL sin otros cambios significativos en el colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos. Por el contrario, la recaída provoca nuevamente una disminución del cHDL.

1. 8. 2. 2. Ejercicio físico y evitar el sedentarismo:

Diversos estudios epidemiológicos han puesto en evidencia de forma consistente la relación entre el nivel de actividad física y la reducción del riesgo de morbilidad por enfermedades coronarias, diabetes mellitus, cáncer de colon o hipertensión arterial.

La cuantificación de la actividad física durante el tiempo libre suele medirse en METs/semana. Un MET es la unidad de medida del metabolismo basal y se define como el coste energético de estar sentado tranquilamente. En reposo es de aproximadamente 1 kcal/minuto, es decir, entre 1.200 a 1.500 kcal/día. Varía según el sexo, la edad, grado de entrenamiento, etc. Para convertir 1 MET en Kcal /min se aplica la siguiente ecuación:

$$\text{Kcal/min} = \text{METs} \times 0,0175 \times \text{PESO (Kg)}$$

Por ejemplo una persona de 70 Kg que camine deprisa (aprox. 6 METs) durante 30 minutos. Su consumo energético durante dicha actividad, podríamos calcularlo de la siguiente forma:

$$\text{Kcal} = 30 \text{ min} \times 6 \text{ METs} \times 0,0175 \times 70 = 220 \text{ Kcal}$$

Los estudios prospectivos han permitido conocer que la mayoría de la energía se gasta en actividades moderadas (4-6 MET): Caminar rápido, Bailar, Tareas domésticas, jardinería cargas moderadas (< 20 Kg), pasear animales domésticos, caza menor, etc.; actividades intensas (≥ 6 MET): Ciclismo (paseo), Patinaje, Aerobic, Remo (lento), Esquí (descenso lento), (8-9 MET): Correr, Frontón, Ciclismo (20 Km/h), Balonmano, Baloncesto, Equitación (galope); o muy intensas (> 10 MET): Boxeo, Kárate, Esquí de fondo, Correr (>9 Km/h), Ciclismo (>20 Km/h).

Además, que existe una relación entre el nivel de actividad física y el riesgo de coronariopatía, con una reducción del 23% del riesgo para una actividad física de 1000 Kcal/semana. El gasto energético ideal se puede conseguir realizando todos los días de la semana actividades como caminar deprisa, nadar o montar en bicicleta por recreo o realizando reparaciones domésticas o trabajos de jardinería durante 30 min

al día. Las actividades intensas se acompañan de una reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares, mientras que las actividades moderadas o ligeras no presentan una clara reducción del riesgo. Según los resultados publicados, un consumo energético semanal por actividad física semanal entre 1000 y 2000 Kcal/semana se acompaña de la mayor reducción del riesgo cardiovascular. Por encima de 2000 Kcal/semana no se suele observar una reducción adicional.

Los estudios aleatorizados que han investigado el efecto del ejercicio físico sobre el perfil lipídico han concluido que a mayor cantidad de ejercicio semanal, incluso con cambios mínimos de peso, se pueden observar efectos beneficiosos en el perfil de lipoproteínas. Los beneficios lipídicos se relacionan con la cantidad de actividad (programa continuado) y no tanto con la intensidad de las sesiones de ejercicio. Hubo un efecto beneficioso claro en los niveles de cHDL, y también se observó mejoría en la concentración de TG y partículas VLDL.

El cálculo del rango de intensidad del ejercicio se realiza mediante métodos de estimación directa de la frecuencia cardiaca (FC), considerándose el objetivo entre el 50% y el 90% de la FC máxima. Existen varias fórmulas aplicables para su cálculo. Una de ellas es:

$$\text{FC máx} = 208 - (0,7 \times \text{edad})$$

La intensidad y progresión del entrenamiento se puede monitorizar mediante la anotación de las frecuencias cardíacas logradas durante el ejercicio físico. Si todo va bien, al cabo de unas semanas el paciente realizará el mismo ejercicio con menor frecuencia cardíaca o podrá incrementar la intensidad del ejercicio con la misma frecuencia cardíaca.

Al igual que ocurre con todas las prescripciones para la modificación del estilo de vida, toda prescripción de ejercicio físico ha de ser individualizada, personalizada, adaptándola a las condiciones individuales (edad, sexo, condiciones familiares y sociolaborales).

La población, según el nivel de actividad física se puede clasificar en tres grupos: activos, que realizan una actividad física en su tiempo libre y consumen más de 2000 Kcal/semana; moderadamente activos, realizan la actividad física en su tiempo libre y consumen entre 500 y 2000 kcal/semana; y sedentarios, que no realizan ejercicio físico alguno y su actividad es inferior a 500 kcal/semana.

Las actividades más adecuadas para el entrenamiento son aquellas que incluyen el ejercicio de grandes grupos musculares de forma rítmica y continua y con una intensidad y duración moderadas (caminar, correr, nadar, montar en bicicleta, etc). La práctica de ejercicio físico disminuye el riesgo de ECV, de cáncer de colon y de mama, y de diabetes mellitus tipo 2, reduce el riesgo de caídas, y mejora las cifras de presión arterial, la depresión, la salud ósea y la situación física general del paciente⁸⁸.

Un objetivo sencillo y alcanzable por toda la población es practicar al menos 30 minutos de actividad física de intensidad moderada o moderada-intensa en casi todos, o mejor todos, los días de la semana. Una alternativa puede ser: 45 minutos, al menos tres veces por semana, en días no consecutivos, aunque habitualmente se recomiendan los consejos sobre ejercicio físico que indica la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁸⁹:

- En sujetos adultos se recomienda realizar, semanalmente:
 - 150 minutos, como mínimo, de actividad física aeróbica moderada,
 - o bien un mínimo de 75 minutos semanales de actividad aeróbica vigorosa,
 - o bien una combinación equivalente de ambas.
- La actividad aeróbica se realizará en sesiones de 10 minutos, como mínimo
- Duplicar los niveles de ejercicio, si fuera posible, incrementaría los beneficios
- Realizar ejercicios de fortalecimiento muscular de los grandes grupos musculares dos o más días a la semana
- Los sujetos de edad avanzada deben realizar ejercicio físico, al menos 3 días a la semana, en función de sus posibilidades, para mejorar su equilibrio y evitar las caídas, además de los beneficios generales aportados por la práctica de ejercicio

- Los sujetos de edad avanzada deben realizar ejercicios de fortalecimiento muscular, haciendo especial hincapié en aquellos grupos musculares imprescindibles para su funcionalidad, como pueden ser los cuádriceps.

Es muy importante seguir animando al paciente en la realización de ejercicio físico, a pesar de que no pueda alcanzar el nivel de entrenamiento deseado, dado que se ha comprobado que todas estas medidas son más eficaces cuando se consiguen incorporar en la rutina diaria del paciente (caminando para ir a trabajar, bajándose una parada antes en el medio de transporte que utilice, o marcándose un horario concreto para la realización de su ejercicio físico diario), y que la realización de ejercicios físicos esporádicos y extenuantes podrían resultar incluso contraproducentes.

1. 8. 2. 3. *Control de peso:*

La obesidad está considerada, después del tabaco, como la segunda causa de muerte que es evitable. La frecuencia de la obesidad en la población española viene aumentando desde finales de los años 80. Entre 2001 y 2007, el porcentaje ajustado por edad de población obesa de 20 y más años pasó de 13,6 a 15,3%, siendo evidente este incremento tanto en hombres (12,8% en 2001 y 15,6% en 2006/07) como en mujeres (14,4 y 15,0%), y en todos los grupos de edad. Estos resultados resaltan la importancia de la prevención del aumento de peso, que puede resultar más beneficioso que la pérdida de peso en sí misma.

En un estudio prospectivo nacional a 5 años (ZACARIS-I study), el sobrepeso supuso una fracción atribuible ajustada para desarrollar cardiopatía isquémica del 42,3%, por encima del tabaquismo y la hipercolesterolemia. Es fácil deducir que el estilo de vida respecto a la masa corporal deba de ser un ejercicio continuado y no un estilo de vida basado en ganancias y pérdidas de masa corporal.

Como objetivo en el control de la obesidad y del sobrepeso se recomienda mantener un peso corporal adecuado (IMC entre 19-24,9%).

1. 8. 2. 4. Dieta:

El tipo de alimentación que muestra un mayor beneficio es la que se contempla en la denominada dieta mediterránea⁹⁰, la cual ha demostrado mejorar el control de los FRCV y disminuir la morbimortalidad cardiovascular. Recientemente se han publicado datos del estudio PREDIMED⁹¹, el cual comparó el efecto de la dieta mediterránea, enriquecida con aceite de oliva o frutos secos, frente a una dieta baja en grasa. Tras 4,8 años de seguimiento se observó que aquellos sujetos que habían seguido una dieta mediterránea enriquecida con aceite de oliva presentaban una reducción, respecto a la dieta baja en grasa, del 30% [HR 0,70 (0,54-0,92)] en el objetivo primario compuesto por infarto de miocardio, ictus y muerte cardiovascular, y una disminución de la mortalidad total del 18% [HR 0,82 (0,64-1,07)]. Los sujetos que siguieron dieta mediterránea enriquecida con frutos secos mostraron reducciones del 28% [HR 0.72 (0.54-0.96)] en el objetivo primario respecto a la dieta baja en grasa, y la reducción en la mortalidad total no presentó significación estadística [HR 0.97 (0.74-1.23)].

El beneficio de la dieta mediterránea frente a la dieta baja en grasa ya se había observado en numerosas publicaciones y metanálisis⁹² para FRCV y marcadores de inflamación, todos ellos relacionados con la aparición de eventos cardiovasculares. Este efecto beneficioso también se ha observado en pacientes que ya han sufrido un evento cardiovascular previo^{93, 94}.

En los últimos años se ha ido perdiendo el consumo de la dieta mediterránea, incluso en los países de la cuenca mediterránea. Así, cuando en el año 2005 compararon la situación de los granjeros de Creta con sus antecesores de 45 años antes, se halló que el índice de masa corporal había aumentado un 30% y que los niveles de colesterol eran un 16% más elevados, observándose un peor cumplimiento de lo que se entiende por dieta mediterránea, al haberse incrementado el consumo de carne, aumentando el consumo de grasa saturada y disminuyendo el de grasa monoinsaturada⁹⁵. Debe informarse al paciente de que el beneficio de la dieta mediterránea es proporcional a la adherencia a la misma, de forma que mayor incumplimiento el beneficio es menor^{96, 97}. En la tabla 6 se resumen las medidas beneficiosas que permiten un cambio en el estilo nutricional.

Una dieta rica en grasas monoinsaturadas, proteínas vegetales, cereales integrales y pescado; con consumo moderado de alcohol y bajo consumo de carnes rojas (“dieta mediterránea”) ha demostrado ser más eficaz en la prevención o control a largo plazo de los distintos factores de riesgo vascular, frente a una dieta normal simplemente baja en grasa.

Tabla 6. Medidas dietéticas que permiten un cambio de estilo nutricional en la DA.

- Las recomendaciones sobre la dieta siempre tendrán en cuenta los hábitos alimentarios locales; sin embargo, se promoverán alimentos saludables procedentes de otras culturas.
- La dieta debe ser variada. La ingesta calórica debe adaptarse para evitar el sobrepeso y la obesidad.
- Se promoverá el consumo de fruta, verduras, legumbres, frutos secos, cereales y panes integrales, y pescado (especialmente azul). El consumo de fibra > 20 gr/día. El consumo de carbohidratos: 50-60% de las calorías totales y el de proteínas: 15% calorías totales.
- La grasa saturada se sustituirá por los alimentos mencionados antes y por grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas de origen vegetal, al objeto de reducir la ingesta calórica de la grasa total a < 35% de la energía, grasas saturadas a < 7% de la energía, grasas trans a < 1% de la energía y colesterol presente en la dieta a < 300 mg/día.
- La ingesta de sal debe reducirse a menos de 5 g/día, evitando el consumo de sal de mesa, limitando la cantidad de sal en la cocina y utilizando alimentos sin sal frescos y congelados; muchos alimentos procesados, incluido el pan, tienen un alto contenido de sal.
- A las personas que beben alcohol se les recomendará el consumo con moderación (< 10-20 g/día a las mujeres y < 20-30 g/día a los varones); los pacientes con hipertrigliceridemia deben abstenerse de consumir alcohol.
- Debe limitarse la ingesta de bebidas (especialmente refrescos) y alimentos con azúcar añadido, especialmente los pacientes con hipertrigliceridemia.

Modificado de Mach F, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal (2019) 00, 1-78. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

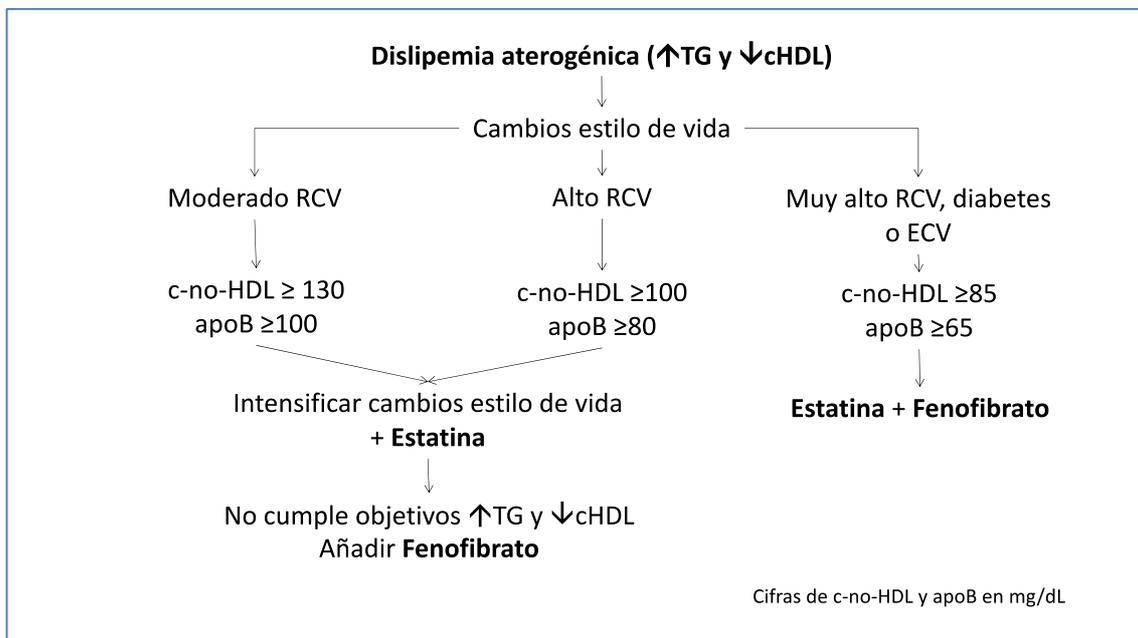
El consejo médico sobre estilos de vida cardiosaludable (dieta, ejercicio físico, cesación del tabaquismo, etc) como única intervención, en pacientes sin manifestaciones clínicas de enfermedad aterosclerótica tiene una capacidad muy limitada para influir en los resultados de salud de las poblaciones según se desprende de algunos metaanálisis. En algunos estudios con intervención multifactorial, sólo se obtienen resultados intermedios: descensos de tensión arterial, tabaco y colesterol.

Pero también es posible encontrar resultados beneficiosos en la mortalidad total y de origen coronaria, cuando se interviene sobre todos los aspectos relacionados con el estilo de vida.

1. 8. 3. Tratamiento farmacológico

Debido a que en la mayoría de los casos los pacientes con dislipemia aterogénica tienen un riesgo alto o muy alto de enfermedad cardiovascular, es preciso asociar, a los cambios en el estilo de vida, diferentes fármacos hipolipemiantes (figura 3).

Figura 3. Algoritmo de tratamiento de la DA.



TG: triglicéridos; cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; RCV: riesgo cardiovascular; c-no-HDL: colesterol no HDL (colesterol total menos colesterol HDL); apoB: apolipoproteína B. Modificado de Ascaso JF, Pintó X, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea Á, Díaz A, Pedro-Botet J, et al. Dislipidemia aterogénica 2019. Documento de consenso del Grupo de Dislipidemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Clin Investig Arterioscler. 2020. doi.org/10.1016/j.arteri.2019.11.004

El tratamiento de la DA debería, al menos conceptualmente, modificar las alteraciones metabólicas subyacentes, esencialmente reducir la secreción hepática de VLDL, ApoB y TG transfiriendo la apoB de las VLDL a las LDL así como acelerar el aclaramiento de todas las partículas que contienen ApoB.

1. 8. 3. 1. Estatinas

En la práctica clínica ninguno de los grandes ECA planteó su hipótesis terapéutica específica en pacientes con DA, así que la información referida al beneficio terapéutico en estos pacientes se extrapola de los resultados de subestudios de estos ensayos (post hoc). Por ello, los fármacos de elección en pacientes con DA son las estatinas que, además de reducir el cLDL, tienen otros supuestos efectos, conocidos como pleiotrópicos. Aunque las estatinas reducen todas las partículas de LDL (grandes, medianas y pequeñas) parece que tienen poco efecto en la modificación del tamaño de las mismas. No obstante, no siempre las estatinas (junto a un adecuado tratamiento no farmacológico) son capaces de reducir en todos los casos el riesgo asociado a la DA.

Para lograr una reducción ulterior de este riesgo residual (RR) se ha propuesto el empleo de dosis altas de estatinas más potentes, con lo que se podría corregir el efecto moderadamente reductor de los triglicéridos y ligeramente incrementado de HDL y así corregir parcialmente la dislipemia residual, pero a costa de aumentar los efectos secundarios y con un beneficio, en términos de reducción de eventos, poco claro ya que, de los 5 ECA que han probado el tratamiento intensivo frente al convencional (PROVE-IT TIMI 22, TNT, A to Z, IDEAL y SEARCH), solo los dos primeros obtuvieron resultados positivos; aunque un análisis conjunto de todos ellos confirmó los beneficios globales del tratamiento intensivo. Se debe recordar que todos estos estudios son en pacientes en PS. Por ello se ha postulado como mejor opción el tratamiento combinado de estatinas con otro fármaco que permita corregir la DA residual (TG elevados, cHDL bajo y partículas de LDL pequeñas y densas). En este sentido, el tratamiento de elección indicado en las guías es la asociación de estatinas con fibrato (el fibrato de elección para dicha asociación es el fenofibrato y el benzafibrato).

Tanto las resinas como ezetimiba tienen poco efecto sobre las concentraciones de TG y de cHDL, además, las resinas pueden empeorar la HTG en algunos casos. Por todo ello esta combinación no tiene papel en el tratamiento específico de la DA, en

cambio sí permitirían una reducción ulterior del cLDL. Sus indicaciones serían complementarias ante intolerancia a estatinas o falta de logro de objetivos.

Por lo tanto, en los pacientes con DA se iniciará tratamiento con estatinas, eligiendo el tipo y la dosis necesaria para conseguir el objetivo terapéutico en función de la reducción requerida en cLDL. Los beneficios del tratamiento con estatinas son bien conocidos y están ampliamente demostrados. Una reducción de 1 mmol/L (aproximadamente 39 mg/dL) de cLDL se relaciona con una reducción de la incidencia de episodios cardiovasculares graves del 21% y de accidentes coronarios en un 23%⁸¹. Un hecho relevante es que el tratamiento con estatinas durante 10 años en sujetos con bajo RCV se relacionó con una reducción de 23% de episodios de infarto de miocardio no mortal con estatinas de baja potencia y una reducción del 53% con el uso de estatinas más potentes, incluyendo una reducción significativa de los episodios cardiovasculares^{82, 98}. En los pacientes con DA el uso de estatinas es la primera aproximación farmacológica, ya que una reducción de 1 mmol/L (39 mg/dL) del colesterol de los remanentes se relaciona también con una importante reducción de los episodios cardiovasculares, de forma similar al observado con la reducción del cLDL⁹⁹.

1. 8. 3. 2. Fibratos

Cuando mediante un tratamiento con estatinas se ha conseguido el objetivo cLDL aún persiste un inaceptable riesgo elevado de episodios cardiovasculares debido a la presencia de los principales componentes de la dislipemia aterogénica (hipertrigliceridemia y disminución del cHDL). La administración de fibratos asociados a las estatinas, en estas condiciones, corrige estas alteraciones lipídicas y tiene beneficios cardiovasculares adicionales. Los fibratos han demostrado beneficio en estudios de prevención primaria, secundaria y en población diabética, fundamentalmente en los subgrupos con dislipemia aterogénica o alguno de sus componentes, con reducción del 28-30% de los episodios cardiovasculares^{85, 100}.

El fibrato más seguro para asociar a una estatina es el fenofibrato; su adición consigue un mayor efecto hipocolesterolemia y el control del c-no-HDL, TG y cHDL.

A diferencia de lo que ocurre con el gemfibrocilo, la combinación de fenofibrato y estatina ha mostrado un excelente perfil de seguridad en todos los estudios clínicos que incluyen un gran número de pacientes y un prolongado periodo de tratamiento. Además, los efectos de la asociación fenofibrato-estatina sobre la elevación de las enzimas musculares y/o hepáticas, o sobre el aumento transitorio de la creatinina, no difieren de lo observado en régimen de monoterapia, y así es comprobable la reversibilidad de los efectos.

En el estudio FIRST, que comparaba los efectos de los fibratos en sujetos tratados con atorvastatina sobre el grosor intima-media carotídea, se observó una reducción significativa del mismo en el grupo tratado con fibratos, especialmente en los sujetos con triglicéridos >170 mg/dl y en aquellos que en situación basal tenían mayor grosor de la íntima-media arterial¹⁰¹.

Otro trabajo que apoya el beneficio del tratamiento con fenofibrato unido a estatinas en sujetos con síndrome metabólico, es un estudio prospectivo a 5 años, con un elevado número de pacientes donde se demostró una reducción del objetivo compuesto (enfermedad isquémica coronaria, enfermedad isquémica cerebral y muerte cardiovascular) de un 36% en el grupo que se añadió fenofibrato respecto del placebo¹⁰².

Se debe considerar el tratamiento con fibratos para la prevención primaria de la ECV en los pacientes de alto riesgo cardiovascular y en los de prevención secundaria con dislipemia aterogénica, que presentan cLDL o un c-no-HDL normales, en general tras el tratamiento con una estatina³³.

En el paciente diabético en tratamiento con estatinas, tanto en prevención primaria como secundaria, se empleará fenofibrato si los TG son superiores a 200 mg/dL con o sin cHDL bajo.

El fenofibrato aporta cambios en el tamaño de las partículas LDL y HDL, mejora la disfunción endotelial, tiene efectos antiinflamatorios, disminuye la trombogénesis y desempeña un papel protector de la retinopatía diabética. La combinación

fenofibrato-estatina es la de mayor seguridad entre las combinaciones disponibles de fibrato-estatina por la menor probabilidad de efectos adversos graves³³.

Los cambios lipídicos inducidos por los fibratos se explican por modificaciones en la expresividad de diferentes genes involucrados en el metabolismo lipídico a través de los receptores α activados de proliferación de los peroxisomas (PPAR α), con reducción de los TG del 20-50%, del cLDL del 5-20% con disminución de las partículas LDL pequeñas y densas, y aumento de cHDL del 5-20%. Estos efectos son dependientes de las concentraciones basales de lípidos.

La reducción de TG inducida por el fenofibrato se produce por diferentes mecanismos: aumenta la lipólisis (aumenta la actividad LPL, la síntesis de apoA-V y disminuye la síntesis de apoC-III); aumenta el aclaramiento plasmático de las lipoproteínas ricas en TG y finalmente, reduce la disponibilidad de ácidos grasos (disminuyendo la síntesis *de novo* y aumentando la oxidación), y por tanto la síntesis de TG y de VLDL¹⁰³.

El fenofibrato aumenta de HDL por que incrementa la síntesis de apoAI y apoAII y disminuye la actividad de la proteína transportadora de esteres de colesterol (CETP), y por tanto la transferencia de colesterol a las VLDL y de TG a las HDL¹⁰³. Finalmente, el fenofibrato induce un cambio de partículas de LDL pequeñas y densas, especialmente aterogénicas, a mayor tamaño y menor densidad¹⁰³.

Los resultados de los estudios clínicos con fenofibrato han sugerido, además de los cambios en el perfil lipídico, que ejercen otros efectos extralipídicos de protección vascular como el aumento de la expresión del óxido nítrico y la disminución del estrés oxidativo. Los fibratos ejercen una acción antiinflamatoria al atenuar la producción de citoquinas inflamatorias.

El fenofibrato complementa esta acción antiinflamatoria reduciendo significativamente la proteína C reactiva, el ligando CD40, la proteína quimiotáctica-1 de monocitos y el factor estimulante de los macrófagos. Además, disminuye las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno hasta en un 20%, los complejos trombina-antitrombina, y el inhibidor del activador del plasminógeno.

Otro importante efecto extralipídico es el enlentecimiento de la progresión de la retinopatía diabética, independiente del control glucémico y lipídico. Además, estos ensayos sugieren que el fenofibrato juega un papel protector en la nefropatía y la neuropatía diabéticas¹⁰³.

1. 8. 3. 3. *Combinación de Fibratos con Estatinas*

Los estudios realizados con los fibratos, el principal grupo terapéutico para reducir los TG plasmáticos, han demostrado aminorar la morbilidad por CI ó ECV, especialmente en pacientes que antes del tratamiento presentaban niveles altos de TG, o bajos de cHDL, o la combinación de ambos. Estos datos han sido corroborados por varios metanálisis. Aunque el estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)¹⁰⁴ que comparó la asociación simvastatina con fenofibrato respecto a simvastatina sola en la prevención de episodios cardiovasculares en pacientes diabéticos, no encontró diferencias entre ambas terapias, al analizar de nuevo los datos por subgrupos se vió que, como en el resto de ensayos con fibratos, el fenofibrato contribuía a la reducción del riesgo cardiovascular en el subgrupo prespecificado de TG ≥ 204 mg/dL y cHDL ≤ 34 mg/dL. Estos resultados han sido corroborados por tres metanálisis¹⁰⁵ de los principales estudios empleando estos subgrupos, reafirmando que el empleo de fibratos mejora el pronóstico cardiovascular en pacientes con DA, y por tanto su RR. Así se recoge en la estrategia elaborada por la Sociedad Española de Arteriosclerosis para el tratamiento del RR secundario a DA de los pacientes en prevención secundario o alto RCV¹⁰⁶.

Dentro de los fibratos, aunque todos son válidos para incrementar el cHDL y reducir los TG, el fenofibrato se muestra especialmente útil al observarse una menor probabilidad de desarrollo de efectos adversos miopáticos comparados con otros fármacos de su mismo grupo. La seguridad de la combinación del fenofibrato con cualquier tipo de estatina en pacientes con dislipemia mixta está asegurada por la reciente publicación de un metanálisis.

Aunque hasta aquí hemos visto los beneficios del tratamiento farmacológico, la adopción de un estilo de vida saludable, incluyendo los cambios en la dieta, el aumento de la actividad física, la pérdida de peso, y el dejar de fumar, puede ayudar a los pacientes con DA a mejorar su perfil lipídico. El ejercicio puede aumentar la concentración de cHDL y disminuir los TG, especialmente si se acompaña de una pérdida de peso. Se recomienda 150 minutos semanales de ejercicio moderado, 75 minutos semanales si es vigoroso, o una combinación equivalente de ambos.

La pérdida ponderal, aunque sea sólo alrededor del 5%, mejora todos los componentes de la DA, en especial la hipertrigliceridemia, lográndose reducciones del 30-50% y un aumento del cHDL de 0,4 mg/dL por cada kilo perdido. La suspensión del consumo de alcohol se muestra beneficiosa en los pacientes con hipertrigliceridemia, pues la reduce, aunque los que no la padecen pueden hacer un consumo moderado, ya que aumenta el cHDL. El abandono del tabaquismo también se asocia a un incremento de los niveles de cHDL.

El empleo de fibratos mejora el pronóstico cardiovascular en pacientes con DA. Cuando la DA está presente, frecuentemente es preciso asociar un fibrato a la estatina. La asociación de estatina y fenofibrato es la de elección, por su seguridad.

Como ya se ha señalado el fenofibrato es el único fibrato que presenta la indicación en asociación con estatinas. Recientemente se ha comercializado una nueva asociación fija de fenofibrato 160 mg + pravastatina 40 mg. Esta nueva combinación está indicada para el tratamiento de pacientes con un alto riesgo de enfermedad coronaria que presentan DA. Una de las principales ventajas de pravastatina es su escasa metabolización por el sistema citocromo P450. Por esta razón, los productos que se metabolizan por, o que inhiben el sistema del citocromo P450 se pueden añadir a un régimen de tratamiento estable con pravastatina sin producir cambios significativos en los niveles plasmáticos de la misma, a diferencia de lo observado con otras estatinas. Pravastatina también se puede usar de forma concomitante con warfarina y otros anticoagulantes orales sin modificar la acción de estos fármacos.

Las actuales guías terapéuticas recomiendan el uso combinado de fenofibrato con estatinas en pacientes con TG elevados y cHDL bajo cuando la modificación del estilo de vida no es suficiente para mejorar estos niveles. La combinación de fenofibrato 160mg + pravastatina 40 mg confiere un buen perfil de seguridad y eficacia en pacientes con dislipidemia aterogénica (paciente obeso, diabético y/o con SM) y además la asociación de ambos fármacos podría mejorar la adherencia al tratamiento si tenemos en cuenta que la gran mayoría de estos pacientes están polimedicados³³.

1. 8. 3. 4. Ácidos grasos Omega 3

El ácido eicosapentanoico (EPA) y docosahexanoico (DHA) se utilizan en monoterapia en caso de HTG grave (> 500 mg/dl). En pacientes en PS tanto en monoterapia, GISSI PT, como en terapia combinada con estatinas (JELIS) ha demostrado la reducción de eventos. En el GISSI PT se trató a 1.324 pacientes pos infartados con 850 mg de EPA y 882 mg de DHA frente a placebo, reduciéndose un 10% el resultado conjunto de muertes totales junto a infartos de miocardio e ictus no mortales (sin efecto sobre los mortales). Más interesante fue el estudio JELIS en el que se incluyeron a 18.645 pacientes con cardiopatía isquémica (3.664) o sin ella (1.498), tratados con pravastatina 10-20 mg o simvastatina 5-10 mg junto con EPA 1.800 mg, reduciéndose el objetivo principal (muerte súbita, infarto de miocardio mortal y no mortal, angina inestable y cualquier revascularización) un 19% pero solo en el grupo de PS. El problema es que no hay ningún ECA que haya medido la eficacia clínica de tratar la dislipemia aterogénica, con omega-3, en pacientes ya tratados con estatinas (no están financiados ni en ficha técnica para indicaciones de DA).

1. 8. 3. 5. Ácido Nicotínico

El Ácido nicotínico fue retirado del mercado farmacéutico español por las autoridades sanitarias después de que el ensayo AIM-HIGH no mostró ningún beneficio clínico incremental de la niacina de liberación prolongada (NLP) en 3414 pacientes con enfermedades cardiovasculares y bajos niveles iniciales de cHDL tratados con estatinas¹⁰⁷. Un año adicional de seguimiento del tratamiento asignado con NLP no alteró estos hallazgos¹⁰⁸. Entre los participantes con enfermedad vascular

aterosclerótica del estudio HPS2-THRIVE, la adición de niacina-laropiprant de liberación prolongada a la terapia de reducción de cLDL basada en estatinas no disminuyó significativamente el riesgo de eventos vasculares importantes, pero aumentó el riesgo de eventos adversos serios, planteando dudas sobre los posibles beneficios de NLP sobre el cHDL¹⁰⁹. La funcionalidad de HDL, en lugar su abundancia, parece clínicamente más importante, y estaría condicionada por las acciones pleiotrópicas del cHDL¹¹⁰.

Los resultados de otro análisis secundario del ensayo AIM-HIGH indican que los niveles de cHDL₃, pero no otras fracciones de lipoproteínas, son predictivos de eventos CV, lo que sugiere que la subclase cHDL₃ puede ser primordialmente responsable de la asociación inversa de cHDL y Enfermedad CV¹¹¹.

Sin embargo, el análisis más reciente de este grupo sugiere que la NLP puede conferir beneficios en pacientes con dislipidemia aterogénica (triglicéridos elevados y cHDL bajo) reduciendo el colesterol remanente de lipoproteínas y aumentando el cHDL₂.

En este nuevo análisis, en el subgrupo con dislipidemia aterogénica tratado con NLP, los datos observados sugieren que una reducción en los niveles de colesterol remanente de lipoproteínas (colesterol de lipoproteína de muy baja densidad y sus subfracciones y lipoproteínas remanentes totales) a 1 año, y un aumento de la subclase de cHDL₂ se asociaron con un riesgo cardiovascular reducido. Los investigadores de este subestudio advierten, sin embargo, que este análisis post hoc es solamente una hipótesis que genera y requiere una evaluación adicional.

1. 9. Seguimiento de los pacientes con dislipemia aterogénica

El seguimiento de los pacientes con DA en tratamiento con hipolipemiantes es el mismo que hay que realizar en los pacientes con hipercolesterolemia.

1. 9. 1. Control de los objetivos y de la toxicidad del tratamiento

Estos pacientes suelen ser pacientes de alto riesgo cardiovascular por lo que el objetivo primario del tratamiento es el cLDL, y una vez conseguido este, en presencia

de hipertrigliceridemia se debe lograr el objetivo de control de colesterol no-HDL. Para el correcto seguimiento de estos pacientes se debe realizar un perfil lipídico completo y calcular el c-no-HDL, el perfil hepático (transaminasas) y renal cada 3 meses cuando el paciente no esté controlado y/o realicemos modificaciones en el tratamiento. Si las transaminasas son > 3 veces del límite superior de la normalidad se debe suspender la terapia hipolipemiente. Adicionalmente se debe interrogar siempre sobre la existencia de mialgias y otras alteraciones musculares. Ante su presencia, debemos descartar otras causas y solicitar la CPK. Si la CPK es > 10 veces el límite superior de la normalidad debemos suspender la terapia hipolipemiente. Entre 3-10 deberemos individualizar.

Cuando los pacientes alcancen los objetivos de control se realizará un perfil lipídico, hepático y renal cada 6 meses.

Los pacientes con DA suelen requerir, en la mayoría de los casos, terapia combinada por lo que se deben extremar las precauciones por la mayor probabilidad de efectos adversos, con controles más estrictos, cada 3 meses, siguiendo las siguientes recomendaciones:

1. Vigilar que tengan función renal normal.
2. Vigilar las posibles interacciones con otros fármacos.
3. Comenzar con dosis bajas
4. Determinar periódicamente (cada 3 meses) las transaminasas y la CPK.
5. Retirar la terapia si las transaminasas se elevan más de 3 veces del valor normal.
6. Retirar la terapia si la CPK se eleva más de 10 veces el valor normal.
7. Si aparecen mialgias con CPK normal descartar otras causas .

1. 9. 2. Cumplimiento y la adherencia al tratamiento

El médico de familia junto con el personal de enfermería juegan un papel primordial en el seguimiento del paciente con DA. Con él se garantiza el cumplimiento y adherencia al tratamiento prescrito. La falta de cumplimiento es uno de los

principales factores responsables en las diferencias entre los resultados de los ensayos clínicos y la efectividad real encontrada en la práctica clínica diaria, y contribuye a un control insuficiente de los FRCV en general y de la DA en particular.

Según la OMS el término adherencia se define como *“el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario”*¹¹². La OMS, en este informe, también nos plantea la magnitud del problema en términos generales ya que estima en un 50% la adherencia al tratamiento en las enfermedades crónicas en los países desarrollados.

A continuación vamos a definir una serie de términos similares al de adherencia, pero que presentan leves pero importantes diferencias a la hora de abordar el tema.

La Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados Sanitarios (ISPOR) ha definido cumplimiento terapéutico (sinónimo de adherencia) como el grado en que un paciente actúa de acuerdo con la dosis, la posología y el plazo prescritos. Sin embargo, los resultados clínicos de un tratamiento no sólo se ven afectados por cómo se tome la medicación, si no también por cuánto tiempo no la tomen. Por esta razón, se utiliza el término persistencia para definir el tiempo durante el cual el paciente continúa con el tratamiento, es decir, la cantidad de tiempo que transcurre desde el inicio hasta la interrupción¹¹³. También se puede establecer para cada individuo un periodo de gracia o intervalo permitido para obtener o recargar la medicación prescrita, en el cual el paciente no toma la medicación pero los efectos derivados de ellos son mínimos o incluso nulos.

Otro término que se utiliza es el cumplimiento terapéutico. Éste se ha demostrado en los últimos años a favor de adherencia terapéutica, a pesar de que se pueden considerar sinónimos. El término cumplimiento tiene la connotación de obedecer órdenes de una manera subordinada. Otro término que debemos definir es el de concordancia, cuyo significado es el acuerdo negociado y compartido entre el médico y el paciente en relación con el régimen terapéutico, resultados y comportamiento; es una relación más cooperativa que las que se basan en cuestiones de cumplimiento

y no cumplimiento. Hoy en día, los términos adherencia y concordancia se consideran más aceptables que cumplimiento¹¹⁴. El porcentaje de pacientes con falta de adherencia al tratamiento es muy variable, en función de las patologías, de los tratamientos y de las diferentes poblaciones. Según los diferentes estudios oscila entre el 26,7% y el 46,7%.

En España hay varios estudios de medición de la adherencia en dislipidemias, tienen características similares a pesar de que son estudios diferentes. Todos utilizaron como método de medida el recuento de comprimidos, la duración fue inferior a un año y el número de pacientes estuvo entorno a 100 salvo el realizado por Sicras Malnar en 2010 que tuvo una n de 632 (Tabla 7)^{115, 116, 117, 118, 119, 120}.

Tabla 7. Estudios de adherencia al tratamiento de la dislipemia en España.

Autor	Número de pacientes	Duración del seguimiento	% falta adherencia	Método de medida	Tipo de estudio
Piñeiro Chousa (1998) Alicante ¹¹⁶	107	2 visitas en domicilio	46,7%	Recuento	Prospectivo longitudinal
Márquez Contreras (1998) Huelva ¹¹⁸	110	4 meses	28,7%	Recuento	Ensayo clínico
Jover JL (2001) Alcoy (Alicante) ¹¹⁷	88	9 meses	25,6%	Recuento	Ensayo clínico
Márquez Contreras (2004) Huelva ¹²⁰	106	6 meses	21,7%	Recuento	Ensayo clínico
García Navarro (2001) Alicante ¹¹⁹	102	2 meses	45%	Recuento	Observacional longitudinal
Márquez Contreras (2007) Huelva ¹²⁰	105	6 meses	22,9%	Recuento	Ensayo clínico
Sicras Mainar (2010) Badalona ¹²¹	632	12 meses	41,6%	Recuento	Prospectivo longitudinal

Piñeiro F, et al Med Clin (Barc). 1998; 111: 565-7; Jover JL, et al Med Clin (Barc). 2001; 116 Supl 2: 137-40. Márquez Contreras E, et al. Atención Primaria 1998; 22: 79-84; García Navarro MD, Med Clin (Barc) 2001; 116 (Supl 2): 141-146; Márquez Contreras Atención Primaria. 2007; 39(12): 661-8; Mainar AS, et al. Gac Sanit. 2010; 24: 473-82.

Entre el 5 y el 20% de las recetas prescritas por los profesionales ni siquiera son retiradas de las oficinas de farmacia. El 20% de los pacientes no recuerda la posología prescrita. Las distintas publicaciones sitúan la falta de adherencia a la dieta o a un

cambio en los estilos de vida en cifras superiores al 75%. En patologías crónicas como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la dislipemia, la depresión, etc. Las cifras de incumplimiento rondan el 35-50%¹²¹.

La falta de adherencia se relaciona con la polimedicación. Según una revisión de 76 estudios para evaluar la asociación entre las pautas terapéuticas y la adherencia (mediante monitorización electrónica) entre 1986-2000. Se evaluó el número de dosis ingeridas en relación a las prescritas, y el tiempo de toma de la dosis en relación a lo prescrito. Se observó que la adherencia fue significativamente mayor en la toma de dosis única diaria en comparación con 3 veces al día ($p = 0.008$) y en comparación a 4 veces al día ($p < 0.001$), y por último también en la toma de 2 dosis al día frente a 4 dosis al día ($p = 0.001$). Por lo que una pauta de dosificación más frecuente se asoció a menor adherencia¹²².

La falta de la adherencia terapéutica conlleva múltiples consecuencias, tanto clínicas como económicas, derivadas del incremento de la mortalidad o la morbilidad observado en los pacientes con nula o baja adherencia. La magnitud y el tiempo en que se desarrollarán dichas consecuencias dependerá fundamentalmente del tipo de actividad terapéutica, farmacológica y patología que presente el paciente.

Un metanálisis promovido por la ESC en 2013¹²³, para determinar como la falta de adherencia influye en el riesgo relativo de la ECV y de mortalidad por todas las causas. Se incluyeron 44 estudios, 1.978.919 participantes que padecieron 135.627 eventos cardiovasculares y 94.126 muertes por cualquier causa. Consideraron una buena adherencia si cumplían más del 80% del tratamiento. Y se observó que el grupo con buena adherencia tenía un 20% menos de riesgo de ECV y un 38% de disminución de la mortalidad por todas las causas. Calcularon que entorno al 9% de todos los eventos son atribuidos a la baja adherencia.

Existe una asociación clara y directa entre la falta de cumplimiento y la obtención de peores resultados en salud cardiovascular. La consecución de niveles aceptables de adherencia ayuda a conocer los beneficios reales de los procedimientos terapéuticos y evita la aparición de incertidumbre sobre su efectividad. El impacto clínico de la falta de adherencia en las dislipemias, depende de la interrelación entre tres factores: el

incumplimiento, las patologías que presenta el paciente y el tipo de intervención terapéutica que se esté realizando^{124, 125}.

El incumplimiento de los objetivos de las dislipemias conlleva, en la gran mayoría de los casos, un aumento de los costes. Éstos se generan debido al aumento de hospitalizaciones, visitas a los centros ambulatorios y a urgencias, aumentos de dosis o cambios en la prescripción o aumento o realización de procedimientos, tanto diagnósticos como terapéuticos, más invasivos. En cambio, el aumento de la adherencia a la medicación se asocia con mejores resultados y reducción de costes¹²⁶.

Con el seguimiento en las revisiones periódicas se actualiza permanentemente el plan de la atención médica y aumentamos el grado de compromiso del enfermo crónico con sus dolencias. El examen detallado de sus problemas de salud y pruebas complementarias y la revisión de los tratamientos prescritos nos informará de lo que hace y de lo que no hace el paciente.

Para valorar el cumplimiento terapéutico se dispone de métodos directos o indirectos de evaluación. Los métodos directos se basan en determinar los niveles terapéuticos, mediante analítica de sangre y orina, y no siempre están al alcance de la Atención Primaria. Entre los métodos indirectos destacan el recuento de formas farmacéuticas sobrantes (recuento de comprimidos), el control de la dispensación, los cuestionarios para declaraciones del paciente mediante entrevistas (cumplimiento autocomunicado o Test Haynes-Sackett y Test de Morinsky-Green¹²⁷), los sistemas de monitorización electrónica (recuento mediante MEMS) o la revisión de registros de farmacia, siendo estos últimos los más utilizados¹²⁸.

Como causa de baja adherencia a un tratamiento crónico destaca la ausencia de síntomas, el temor a las reacciones adversas y el desconocimiento de los riesgos derivados de la propia enfermedad. En el caso de las dislipemias que prácticamente, salvo que las cifras sean muy elevadas, cursan sin síntomas, el grado de cumplimiento habitualmente es menor. Se han identificado diversas estrategias que mejoran la adherencia y, en consecuencia, los resultados terapéuticos: disminución de la complejidad del tratamiento, administración de información verbal y escrita, mejora

de la comunicación médico-paciente. La combinación de varias intervenciones ha mostrado una mayor eficacia.

Las características del sujeto, la actitud del médico, el grado de seguimiento, el tipo de fármaco empleado y la simplicidad del tratamiento se asocian a un mejor cumplimiento terapéutico¹²⁹.

La falta de adherencia es una epidemia en toda la patología cardiovascular y en concreto en las dislipemias, en el momento actual. Los profesionales sanitarios debemos poner todas las medidas a nuestro alcance para investigarla, diagnosticarla y tratarla. Ya que de ello depende, en gran medida, la salud de nuestros pacientes.

1. 9. 3. Inercia clínica

El término inercia clínica (IC) se define como el fallo de los médicos en el diagnóstico, en la intensificación del tratamiento cuando está indicado, o en el seguimiento de los pacientes. Se trata de un problema común en el manejo de pacientes con enfermedades crónicas asintomáticas y sobre todo en los pacientes con FRCV, principalmente hipertensión, dislipemia y tabaquismo. El grado de inercia conocido en estas patologías es muy elevado. Los motivos causantes de la magnitud de la IC son debidos tanto al propio paciente, ya que son enfermedades que “no duelen”, el profesional sanitario por diferentes causas como la falta de formación o el escaso tiempo de consulta, y al propio sistema sanitario¹³⁰.

La Atención Primaria y sus profesionales son el primer escalón en el acceso sanitario de los ciudadanos adscritos al Sistema Nacional de Salud. Como tal, es su principal responsabilidad el realizar aquellas actuaciones necesarias a evitar complicaciones futuras a los usuarios, entendiendo como tales no sólo actuaciones médicas sino también educativas (individuales y/o colectivas) y en el ámbito de la prevención.

La relación de proximidad con los usuarios y la accesibilidad del sistema en cuanto a seguimiento implican, además de una importante ventaja, una gran responsabilidad para el profesional, que ha de ocuparse y preocuparse de la consecución de los objetivos marcados por las guías como óptimos, pero también del mantenimiento de

nuestros pacientes en esos rangos. Vemos en todas ellas cómo se hace referencia a las disminuciones de morbi-mortalidad en función del tiempo que los usuarios están cumpliendo los criterios de buen control.

Dado que la enfermedad vascular y sus consecuencias de morbi-mortalidad suponen el principal problema de salud de nuestra sociedad, uno de los objetivos fundamentales de los profesionales sanitarios adscritos a la Atención Primaria (AP) es evitar la aparición de la enfermedad sintomática y sus secuelas -prevención primaria- (PP) o un nuevo evento CV en el ya afectado -prevención secundaria- (PS) a través del adecuado control de los FRCV, de los cuales la hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo modificables de la enfermedad cardiovascular. Importantes estudios epidemiológicos han mostrado una relación continua y gradual entre la hipercolesterolemia y la mortalidad por cardiopatía isquémica. Además, existe una fortísima evidencia de que la reducción de la hipercolesterolemia produce una disminución de la incidencia y mortalidad por cardiopatía isquémica y enfermedad cardiovascular, tanto en PP¹³¹ como en PS¹³².

Como referimos con anterioridad, la AP es el nivel del Sistema de Salud que dispone de los recursos y estrategias necesarios para poder enfrentarse de manera más adecuada a este grave problema que va a generar un importante gasto en cuanto a tratamiento de las complicaciones que puedan aparecer y las pérdidas de personas en edad productiva para la sociedad.

Sin embargo, a la vista de los resultados actuales, parece que la práctica clínica habitual desarrollada en las consultas, tanto de AP como de Atención Hospitalaria (AH), se muestra insuficiente para controlar los FRCV en general, y la dislipemia, en particular, tanto en España como en la práctica totalidad de los países desarrollados que han realizado estudios para evaluar el grado de control alcanzado ^{133, 134, 135, 136}.

El estudio HISPALIPID¹³⁷, uno de los más importantes desarrollado en nuestro país- estudió a 33.000 pacientes atendidos en consultas ambulatorias en el conjunto de España en 2003, encontrando que el 73% de los pacientes dislipémicos estaban tratados con fármacos hipolipemiantes (el 88% de éstos sólo con estatinas), el 69%

con dieta para dislipemia, y sólo el 7% no recibían ningún tratamiento. De tal forma que el tratamiento farmacológico de la dislipemia en las consultas españolas es moderadamente alto (73%) pero el grado de control es bajo, pues sólo uno de cada 3 dislipémicos diagnosticados y tratados está controlado adecuadamente. Además, se aprecian variaciones geográficas en el control de la dislipemia entre comunidades geográficas en España, del mismo modo que ocurría en la prevalencia de la misma.

Consistentemente con el estudio HISPALIPID, en el LIPICAP¹³⁸, otro amplio estudio transversal multicéntrico que analizó en las 17 CCAA españolas a 7.054 pacientes de 18 o más años de ambos sexos con dislipemia, realizado en consultas de AP en España, encontró que el 80% de los pacientes seguía tratamiento con hipolipemiantes, mientras que sólo el 32,3 % de los mismos presentaban buen control y, lo que resulta paradójico y lamentable es que, además, el grado de control disminuía conforme aumentaba el riesgo cardiovascular, llegando al 16,6% en aquellos de mayor riesgo: los que ya tienen una enfermedad cardiovascular, circunstancia también confirmada en otros estudios^{139, 140}. Otro dato muy significativo de LIPICAP es que en el 91,2% de los pacientes, el médico mantuvo en la visita la misma dieta hipolipemiente y en el 66,6% el mismo tratamiento farmacológico, a pesar de evidenciarse que el paciente se encontraba fuera de objetivos.

El estudio IBERICAN es un estudio epidemiológico, multicéntrico, observacional llevado a cabo en atención primaria en España, en el que se constituye una cohorte abierta de sujetos con/sin FRCV que serán objeto de seguimiento anualmente, durante un periodo mínimo de 5 años, con la finalidad de analizar la prevalencia e incidencia de diabetes mellitus, HTA, dislipemia, tabaquismo u obesidad, así como la aparición de eventos CV nuevos o recurrentes, lesión orgánica subclínica o complicaciones CV en individuos que ya padecen enfermedad CV, en sujetos atendidos en el Sistema Nacional de Salud. Los resultados aportados a continuación corresponden al análisis transversal de las variables de inclusión de los primeros 3.042 pacientes incluidos a fecha de 2 de enero de 2016¹⁴¹. La edad media de los sujetos incluidos es de $57,9 \pm 14,6$ años, y el 55,5% son mujeres. El 54,9% viven en un hábitat urbano, y el 57,3% tienen estudios primarios. El 50,3% tienen dislipidemia (14,9% DA), el 47,4% hipertensión arterial, el 29,7% sedentarismo, el 28,2% obesidad abdominal y el

19% diabetes mellitus. El grado de control de hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes mellitus tipo 2 fue del 58,5, del 25,8 y del 75,9%, respectivamente. El 28,2% cumplen criterios de síndrome metabólico. El 15,6% de los pacientes presentaban una enfermedad cardiovascular previa. El 7,8% tienen antecedentes de cardiopatía isquémica, el 8,4% de filtrado glomerular (CKD-EPI) < 60 ml/min, el 9,6% de microalbuminuria, el 5,5% de fibrilación auricular, el 4,6% de ictus y el 2,9% de insuficiencia cardíaca. En los pacientes dislipidémicos, el 26,9% estaban en tratamiento con dieta y ejercicio, y el 68,1% recibían, además, estatinas.

Otras especialidades médicas en España, como internistas y cardiólogos, también han realizado estudios para conocer el grado de control de los FRCV en pacientes de alto riesgo CV que son los que suelen atender en sus consultas. De entre los más importantes destacamos los estudios CIFARC 1¹⁴² y CIFARC 2¹⁴³. En el primero, realizado en el 2002, incluyeron a 2.264 pacientes, 53,7% varones con una edad media de 66,1 (11,5) años. 74,6% HTA; 61,1% dislipémicos; 59,8% diabéticos tipo 2; 31,1% fumadores; 38% obesos y el 36,7% en PS. Encontraban que cumplían el criterio de control de la dislipemia el 50,3%. El criterio de inclusión que utilizaron para considerar no controlada la dislipemia era un nivel de cLDL > 130 mg/dl. La distribución del cLDL de la muestra era: media de 129,93 con una desviación estándar (DE) de 38,54 mg/dl, por lo que, prácticamente, la mitad de la muestra tiene un cLDL < de 130 mg/dl, nivel aceptado por las Guías como el objetivo para PP pero que es inaceptable para pacientes diabéticos (59,8% de la muestra) y en PS (36,7% de la muestra) cuyo objetivo debe ser cLDL < 100 mg/dl. No se cita específicamente en el artículo cuantos pacientes alcanzan este grado de control.

En el estudio CIFARC 2 se analizó el impacto que tiene un abordaje global en consultas de Medicina Interna para controlar de forma integral todos los FRCV mayores. Se trata de un estudio multicéntrico de cohorte, prospectivo, sobre pacientes con alto RCV seguidos durante un año en consultas de Medicina Interna. (2003-2004). Se realizó sobre una fracción de los pacientes incluidos en el CIFARC 1 y se evaluó, al principio y al final del seguimiento, el grado de control de HTA, diabetes, cLDL, tabaquismo y obesidad, con los mismos criterios de inclusión del CIFARC 1 y el número

de recursos sanitarios consumidos para su control. Se estudiaron 456 pacientes (56,9% varones; edad: 65,1 años; DE: 10,6 años). El 54,4% eran diabéticos, el 58% presentaban lesión de órgano diana y el 46,2% enfermedad cardiovascular. Con respecto a la valoración de la dislipemia (cLDL > 130 mg/dl), al principio del estudio informaron que estaban controlados el 44,7% de los pacientes, con una distribución del cLDL de 135,8 mg/dl; DE: 40,5 y al final del estudio informaron que consiguieron el control de la dislipemia un 58,1 %, con una distribución del cLDL de 120,5 mg/dl (DE: 36,4). Tampoco aquí citaron específicamente cuantos pacientes mantenían un cLDL > 100 mg/dl, a pesar del importante porcentaje de individuos diabéticos y de PS que incluyeron. En cuanto al uso de fármacos hipolipemiantes, informaron que, en el global de la muestra, al principio del estudio, estaban recibéndolos el 53,8%; al final del estudio los utilizaban un 67,8%. Con respecto a las estatinas en diabéticos, las recibían al inicio el 58,1% y al final el 73,1%.

Los especialistas en Cardiología también han efectuado estudios para conocer el grado de control de los FRCV. En uno de los últimos trabajos, del que recogemos sus resultado ¹⁴⁴, las secciones de Hipertensión Arterial, Cardiopatía Isquémica y Cardiología Clínica y Extrahospitalaria de la Sociedad Española de Cardiología llevaron a cabo, en el primer trimestre de 2006, el registro TRECE (Tratamiento de la Enfermedad Coronaria en España), un estudio descriptivo, transversal y multicéntrico de pacientes atendidos en cardiología (50), medicina interna (50) y atención primaria (100) con el objetivo de describir el control de los FRCV y la prescripción del tratamiento médico óptimo (TMO) en 2.897 pacientes (media de edad de 67,4 años; el 71,5% varones) con cardiopatía isquémica, consecutivos. Se consideró TMO la prescripción conjunta de antiagregación, bloqueadores beta, estatinas y bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona y se aceptaron como dislipemia controlada valores de cLDL < 100 mg/dl. Encontraron que realizaban un TMO el 25,9%, presentaban antecedentes de dislipemia el 67,1%, el 42,5% mantenía en objetivos el cLDL y recibía estatinas el 75% en la muestra.

Fuera de nuestras fronteras, también en 2009, se han publicado los resultados comparativos de los estudios EUROASPIRE I, II y III ¹⁴⁵ realizados en 1996, 2000 y 2007 respectivamente, que investigaron en ocho países de Europa, en un corte transversal,

el grado de control de los FRCV que alcanzaban más de 2.300 pacientes incluidos en cada estudio, diagnosticados de un evento coronario agudo y/o sometidos a revascularización coronaria, a los seis meses del alta hospitalaria. Con respecto a la dislipemia se pudo observar que la proporción con cLDL \geq 2.5 mmol/L (96 mg/dl) descendió desde 96,4% en EUROASPIRE I a 78,1% en II y 47,5% en III ($p < 0.0001$), poniéndose en relación con el progresivo mayor uso de estatinas (18,1%, 57,3% y 87% respectivamente). Sin embargo, el tabaquismo y la HTA se mantenían prácticamente sin cambios en los tres cortes y la obesidad y diabetes tenían peores resultados progresivamente del estudio I al III.

Se puede concluir que, aunque se ha avanzado mucho en el número de pacientes que tienen prescritos tratamientos con fármacos hipolipemiantes y que hay datos de mejora del control lipídico, en la actualidad y en población general, probablemente sólo uno de cada 3-4 pacientes de alto riesgo CV alcance los objetivos de control del cLDL.

2. JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

La DA es una enfermedad infradiagnosticada, infratratada e infracontrolada. La participación de los médicos de atención primaria en estos tres procesos es muy incierta y muy dispar en la población española.

Debido al elevado riesgo cardiovascular asociado a la DA, su prevalencia, y los datos que han revelado el abordaje inapropiado de la enfermedad, surge la necesidad de optimizar el control de los pacientes con DA.

Las guías de práctica clínica en dislipemia evalúan la evidencia disponible, y cuentan con recomendaciones para ayudar a los médicos en el abordaje y manejo de la enfermedad. Sin embargo, la decisión final sobre el tratamiento y seguimiento del paciente en la práctica clínica habitual, debe tomarse considerando las preferencias y características del paciente.

Conocer el manejo del paciente en la práctica clínica habitual desde el punto de vista del médico de Atención Primaria, puede proporcionar información clave para mejorar la detección precoz, valoración diagnóstica, abordaje terapéutico y seguimiento clínico de los pacientes con DA en el sistema asistencial sanitario español.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Existe una gran heterogenicidad en la práctica clínica habitual en relación al manejo de la DA en atención primaria.

A pesar de que el uso de estas terapias se encuentra bien establecido en las guías de actuación clínica, su incorporación a la práctica clínica diaria ha sido lenta.

Este estudio fue diseñado para evaluar la hipótesis de que el grado de conocimiento que los médicos de atención primaria españoles tienen sobre las guías de práctica clínica de dislipemias es aplicado de la misma forma para la detección, diagnóstico y tratamiento de la dislipemia aterogénica en el ámbito de la atención primaria en España.

Aunque el objetivo de este trabajo fue realizar una estimación que respondiera a la pregunta ¿cuál es el grado de conocimiento de las guías de dislipemia aterogénica y su implementación en la práctica clínica de los médicos españoles de atención primaria?, se planteó como hipótesis nula (H_0) que no existen diferencias entre la aplicación de las guías de práctica clínica de la dislipemia en general, ni en la aplicación de las guías de dislipemia aterogénica para la detección, diagnóstico y tratamiento.

Se planteó como hipótesis alternativa (H_1) que si existen diferencias en la aplicación de las guías de dislipemias en general y la aplicación en las guías de dislipemia aterogénica para la detección, diagnóstico y tratamiento.

4. OBJETIVOS

Objetivo principal

Estimar el manejo del paciente con dislipemia aterogénica en la práctica clínica habitual por los médicos de familia en el ámbito de la Atención Primaria en España.

Objetivos secundarios

- 1) Definir los conceptos de riesgo residual cardiovascular y de dislipemia aterogénica utilizados por los médicos de Atención Primaria en la práctica clínica real.
- 2) Detallar las variables utilizados por los médicos de Atención Primaria para diagnosticar a los pacientes con dislipemia aterogénica.
- 3) Mencionar los diferentes tratamientos utilizados en los pacientes con dislipemia aterogénica.
- 4) Determinar las características sociodemográficas de los médicos de Atención Primaria que puedan decidir en el tipo de tratamiento utilizado en los pacientes con dislipemia aterogénica.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Para alcanzar los objetivos de conocimientos planteados, se ha realizado un estudio de acuerdo a las siguientes características metodológicas:

5. 1. Diseño y ámbito del estudio

Estudio observacional, descriptivo, transversal, no ligado a fármacos, que fue realizado en una muestra de médicos de atención primaria (Medicina Familiar y Comunitaria) con experiencia en el manejo de la DA en el ámbito del Sistema Nacional de Salud español.

5. 2. Descripción del plan general de estudio

Un comité científico / grupo de coordinación integrado por tres médicos coordinadores, así como representantes del patrocinador y del CRO, fueron responsables del desarrollo del estudio.

Antes de diseñar y desarrollar el cuestionario, se realizó una búsqueda de la literatura para recopilar datos sobre aspectos de interés asociados con la enfermedad, pautas de tratamiento y datos de eficacia y efectividad que pueden estar relacionados con el manejo de la dislipemia aterogénica en la práctica clínica habitual.

El estudio se llevó a cabo con la realización de un cuestionario estructurado y electrónico diseñado y validado para este proyecto, y dirigido a médicos de Atención Primaria con experiencia en el manejo de la DA en el sistema sanitario español, cuya participación fue anónima y voluntaria.

El cuestionario electrónico estaba disponible en un portal web al que se podía acceder a través de una contraseña individual e intransferible, obtenida por el usuario en el momento del registro.

5. 3. Planificación temporal de las actividades

El trabajo de campo tuvo lugar entre el 21 de abril y el 29 de julio de 2016. El cronograma de trabajo para la realización del proyecto será tal y como se describe a continuación (tabla 8).

Tabla 8. Cronograma de actividades

Tareas/meses	2015		2016						
	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul
Elaboración protocolo y cuestionario	■								
Creación entorno web: cuestionario versión electrónica		■	■						
Identificación e invitación de participantes				■					
Trabajo de campo					■	■	■		
Análisis de la información								■	
Informe de resultados									■

5. 4. Predeterminación del tamaño muestral

Con base en el número de médicos de Atención Primaria (Medicina Familiar y Comunitaria) que ejercen en el ámbito sanitario público español ($N = 37.648$)¹⁴⁶⁻¹⁴⁸, se ha estimado el tamaño de la población de interés.

A partir de estos datos, para estimar el tamaño de la muestra, se ha aplicado el criterio de máxima variabilidad con un nivel de confianza del 99 % y una precisión de 4 % para empleando la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N \cdot Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot q}{e^2 \cdot (N - 1) + Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot q}$$

Donde:

- N es el tamaño.
- Nivel de confianza: Z_{α} es el 99 % de la distribución normal ($Z_{\alpha} = 2,58$).
- Error alfa: 1%, error beta: 20%, potencia: 80%; tamaño del efecto que se desea detectar ($r = 0,25\%$)
- $p = q = 0,5$.
- e es el error de precisión (4 %).

Como resultado, la muestra necesaria se estima en un total de 1.009 médicos de Atención Primaria.

La elección de la muestra se realizó mediante muestreo por conglomerados, en el que las unidades primarias fueron las Comunidades Autónomas, las unidades secundarias las áreas de salud y las unidades terciarias, los médicos de atención primaria. Se utilizaron como criterios de inclusión, la participación voluntaria, firmar el consentimiento informado, haber ejercido su profesión durante al menos 5 años, estar trabajando en el Sistema Nacional de Salud (SNS), no haber recibido formación previa relacionada con DA y responder al cuestionario electrónico en función de su práctica clínica habitual. Se excluyeron del estudio los médicos con menos de 5 años de experiencia, los que no trabajaban en el SNS y los que había recibido formación previa sobre DA.

5. 5. Criterios de inclusión

Los médicos de atención primaria fueron invitados a participar en el estudio por parte del patrocinador que cumplieran los siguientes criterios:

1. En la práctica durante al menos 5 años.
2. Práctica clínica habitual dentro del sistema sanitario público español.
3. Han dado su consentimiento para participar.

5. 6. Criterios de exclusión

1. En la práctica por menos de 5 años.
2. Práctica clínica habitual fuera del sistema sanitario público español.
3. No han dado su consentimiento para participar.

5. 7. Variables a estudio e instrumentos de medida

Para la recogida de información se empleará un cuestionario estructurado electrónico auto-cumplimentado para los médicos participantes, que permitirá recabar información de naturaleza cualitativa y cuantitativa (ANEXO 1).

Previamente al diseño del cuestionario, se ha llevado a cabo una búsqueda de literatura, con el objetivo de recopilar información sobre los aspectos de interés

relacionados con la patología, las guías de tratamiento y datos de eficacia y efectividad que puedan relacionarse con el manejo de la dislipemia aterogénica en la práctica clínica habitual.

Se recogieron como variables primarias (variables sociodemográficas y de práctica clínica habitual):

1. Edad.
2. Género.
3. Años de profesión.
4. Historia personal de DA (si han sido diagnosticados o tratados de DA)
5. Número aproximado de pacientes con DA vistos en su consulta por mes.
6. Región autónoma y area donde se ubica el centro de salud en el que ejercen (area rural, semirural o urbana).
7. Concepto de riesgo cardiovascular residual.
8. Concepto de DA
9. Métodos diagnósticos usados en la DA.
10. Tratamientos utilizados en prevención primaria y secundaria de DA.

No se estudiaron variables secundarias.

La garantía de la calidad de los datos se llevó a cabo por CRO'10 que monitorizó la conducta del estudio y los resultados. Todos los datos ingresados en la base de datos se verificaron cuando fue necesario.

5. 8. Recursos materiales

Se recogieron todas las variables en el cuestionario estructurado y electrónico. Se creó una base de datos para la introducción de los datos. Las historias clínicas informatizadas y demás instrumental clínico necesario, son las de los centros objeto del estudio.

5. 9. Análisis estadístico

5. 9. 1. *Compilación de los datos*

Un cuestionario electrónico estructurado (CEE) completado por los propios médicos participantes se utilizó para recopilar información tanto cualitativa como cuantitativa. Se recogieron variables sociodemográficas y datos relacionados con la práctica clínica habitual para recopilar información sobre el manejo de pacientes con DA en Atención Primaria.

Los datos recopilados, totalmente confidenciales y anónimos, se almacenaron de acuerdo con la ley actual sobre protección de datos (Ley Orgánica 15/1999 sobre Protección de Datos Personales) y las normas y regulaciones aplicables.

5. 9. 2. *Creación de base*

Se creó una base de datos basada en las respuestas a los cuestionarios electrónicos, que se compilaron en Excel, utilizando el software estadístico STATA versión 14. Incluía las variables recogidas en el CRF electrónico, que reflejaban toda la información proporcionada por los participantes, para su posterior estadística análisis.

5. 9. 3. *Análisis de los datos*

El análisis de los datos se realizó con el paquete de software estadístico STATA versión 14 proporcionada por la CRO Outcomes'10. Para todas las pruebas estadísticas, los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$. La prueba Chi-cuadrado se usó para comparar las variables categóricas entre los grupos. Kruskal-Wallis se realizaron para comparar variables cualitativas independientes de distintas categorías con variables ordinales entre subgrupos que siguen una distribución normal. La normalidad en la distribución se calculó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

5. 9. 4. Estudio de las variables primarias

Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas y las medidas de tendencia central y dispersión (dependiendo de la naturaleza de la variable).

Variables sociodemográficas:

- Frecuencias absolutas y relativas de las siguientes variables: género, historia personal de DA, región autónoma y tipo de área donde se encuentra el cuidado de la salud.
- Medidas de tendencia central y medidas de dispersión para las siguientes variables: edad, años de ejercicio de la profesión, número de pacientes con DA visto por mes.

Riesgo Cardiovascular Residual:

- Frecuencias absolutas y relativas de la evaluación del riesgo cardiovascular residual en la práctica clínica habitual.
- Frecuencias absolutas y relativas del significado del riesgo cardiovascular residual relacionado con los lípidos.
- Frecuencias absolutas y relativas del origen del riesgo cardiovascular residual relacionado con los lípidos.

Dislipemia Aterogénica:

- Frecuencias absolutas y relativas de las características de DA.
- Frecuencias absolutas y relativas del fenotipo asociado con DA.
- Frecuencias absolutas y relativas de la relación entre DA y las enfermedades propuestas.
- Frecuencias absolutas y relativas de las indicaciones evaluadas específicamente con DA en la práctica clínica de rutina.

Diagnóstico de DA:

- Frecuencias absolutas y relativas del perfil de lípidos esenciales para evaluar a un paciente con AD.

- Frecuencias absolutas y relativas del objetivo para el control de lípidos en un informe de caso de un paciente.
- Frecuencias absolutas y relativas de la posibilidad de solicitar colesterol total fraccionado para evaluar cHDL y cLDL.
- Medidas de tendencia central y dispersión en las puntuaciones (nunca / casi nunca / a veces / a menudo / muy a menudo) en el uso de la ración de lipoproteínas.
- Medidas de tendencia central y dispersión en las puntuaciones (no útiles / de poco uso / útiles / muy útiles) en la utilidad de los índices aterogénicos.

Tratamiento de la DA:

- Medidas de tendencia central y dispersión del primer paso en el tratamiento de la DA.
- Frecuencias absolutas y relativas sobre cómo abordar a un paciente con DA asociado con la obesidad.
- Medidas de tendencia central y dispersión en las puntuaciones (completamente en desacuerdo, parcialmente en desacuerdo / Indiferente / parcialmente de acuerdo / completamente en desacuerdo) con el nivel / grado de acuerdo con el tratamiento con estatinas.
- Medidas de tendencia central y dispersión en las puntuaciones (no útiles, de poco uso, útiles, muy útiles) con el nivel / grado de acuerdo con el tratamiento propuesto en un informe de caso de un paciente.
- Medidas de tendencia central y dispersión en las puntuaciones (no útiles, de poco uso, útiles, muy útiles) para el tratamiento del manejo de HDL-c bajo.
- Medidas de tendencia central y dispersión en las puntuaciones (completamente en desacuerdo, parcialmente en desacuerdo / Indiferente / parcialmente de acuerdo / completamente en desacuerdo) con el nivel / grado de acuerdo con respecto a TG.
- Frecuencias absolutas y relativas con respecto a las declaraciones de tratamiento.

- Medidas de tendencia central y dispersión en las puntuaciones (completamente en desacuerdo, parcialmente en desacuerdo / Indiferente / parcialmente de acuerdo / completamente en desacuerdo) con el nivel / grado de acuerdo con el fibrato más apropiado para su combinación con estatinas.
- Frecuencias absolutas y relativas del tratamiento más adecuado con respecto a un informe de caso de un paciente.
- Frecuencias absolutas y relativas del tratamiento en un paciente con AD.
- Frecuencias absolutas y relativas de las declaraciones de tratamiento.

5. 9. 5. Análisis exploratorios:

- Se usaron tablas de frecuencia para detectar errores de ingreso de datos para cada una de las variables de estudio.
- Se usaron tablas de contingencia para detectar datos repetidos o inconsistentes.
- Se usaron frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, con el fin de identificar posibles errores sistemáticos o sesgos.
- Se calcularon las medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas: media, mediana, desviación estándar (DE), intervalos de confianza mínimos, máximos, 95% con el fin de determinar qué tipo de análisis estadístico fue más adecuado para usar, con base en la distribución de los datos e identificar posibles valores atípicos en cada una de las variables.
- Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas para cada respuesta de preguntas basada en una escala de Likert.
- Se verificó la necesidad de convertir las variables cuantitativas en categorías.

5. 10. Estrategia de búsqueda bibliográfica

La revisión bibliográfica se realizó mediante búsqueda de publicaciones manuales y a través de Internet en los últimos 15 años, si bien por su relevancia, se pudo incluir alguna referencia de estudios anteriores.

Se buscaron artículos científicos originales en las siguientes bases de datos bibliográficas: Medline a través del portal de PubMed¹⁴⁷, Embase, TRIPDATABASE, PASCAL BIOMED, IME, ISI WOK, SCI (Science Citation Index Expanded), la Biblioteca Virtual de la Salud (bvs), utilizando palabras claves, términos MeSH y descriptores en ciencias de la salud (DeCS): dislipemia aterogénica, medico atención primaria, estatinas, diagnostico, tratamiento adecuadamente combinados.

Para la búsqueda de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos en la *Cochrane Library* y en *Cochrane Library Plus* en español.

Las Guías de Práctica Clínica se buscaron en la *National Guidelines Clearinghouse* y en la Guía Salud en castellano.

5. 11. Aspectos Éticos y legales

El desarrollo de la investigación estuvo basada en la *Declaración de la Asociación Médica Mundial de Helsinki*¹⁴⁸ y en el *Código Deontológico de la Asociación de Colegios Médicos de España*. Se informó a los pacientes y familiares acerca de la naturaleza del estudio, voluntariedad de la participación en el mismo, de los objetivos propuestos. A cada paciente o familiar encargado de sus cuidados, se le facilitó una hoja con información sobre el estudio (Anexo II) y se le solicitó el consentimiento informado a participar en el estudio por escrito (Anexo II).

Se siguieron las directrices de la Comunidad Europea incluidas en la sección cuarta del capítulo V del “*Notice to Applicants*” y “*Notice to Marketing Authorisation Holders. Pharmacovigilance Guidelines*” de 29 de enero de 1999, así como los aspectos aplicables de la *circULAR N° 15/2002 de la Agencia Española del Medicamento*, de acuerdo con el Real Decreto 711/2002.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de carácter personal (LOPD). De acuerdo a lo establecido por la legislación mencionada, los pacientes podían ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual debían dirigirse a su médico del estudio en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a la información personal quedó restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y al personal autorizado por el promotor, cuando fuera necesario para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Los datos recogidos para el estudio se identificaron mediante un código y solo el médico del estudio/colaboradores pudo relacionar dichos datos con cada paciente y con su historia clínica. Por lo tanto, la identidad no se reveló a nadie que no estuvo relacionado con la investigación.

Igualmente, se informó a los pacientes que se tomaron todas las medidas de seguridad establecidas en el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y que está sometido a todas las prescripciones que les sean aplicables previstas en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro (Majadahonda, Madrid), Acta N° 04.16, el 7 de Marzo de 2016 (ANEXO II).

Para garantizar la confidencialidad de los datos, todas las herramientas electrónicas fueron codificadas para evitar la identificación de cualquiera de los participantes. Se respetó en todo momento la normativa española sobre gestión de datos electrónicos (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal).

Todos los participantes en el estudio recibieron información adecuada y aceptaron participar antes de su inclusión.

5. 12. Evaluación Riesgo-Beneficio para los sujetos de estudio

El estudio se desarrolló de acuerdo con el protocolo, asegurando el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica (BPC), tal como se describe en la Guía Tripartita Armonizada de Buena Práctica Clínica (*International Conference on Harmonisation, ICH, 1996*).

Por su diseño descriptivo y naturalístico, el presente estudio no genera ningún riesgo para el participante. El beneficio será futuro y guardará relación con la información que derive de conocer el manejo del paciente con dislipemia aterogénica en la práctica clínica habitual en el ámbito de la Atención Primaria en España.

6. RESULTADOS

6. 1. Característica de la muestra

Los datos obtenidos de los CRD electrónicos se almacenaron en una base de dtos única (CRO Outcomes'10) que tras depurarla para analizarla correctamente, obteniendo los siguientes resultados.

6. 1. 1. Características demográficas y otras características de referencia

Se incluyeron en el estudio un total de **1,029** médicos La edad media de los participantes fue de 53,49 (DE: 7,78) años (Tabla 9).

Tabla 9. Análisis descriptivo de la edad de los médicos

Variable	Media	DE	95% CI	Mediana	Min.	Max.	n
Edad	53.49	7.78	53.01 – 53.96	56	30	69	1,029

En cuanto al género, la mayoría de los participantes eran hombres (n= 690; 67.06%) (Tabla 10).

Tabla 10. Distribución de los médicos por género

Género	N	Porcentaje
Hombres	690	67.06%
Mujeres	339	32.94%
Total	1,029	100.00%

Los médicos que participaron en el estudio habían estado ejerciendo la profesión una media de al menos 26.54 (DE: 8.29) años (Tabla 11).

Tabla 11. Análisis descriptivo de los años practicando la profesión

Variable	Media	DE	95% CI	Mediana	Min.	Max.	n
Años ejerciendo la profesión	26.54	8.29	26.03 – 27.05	28	5	46	1,029

La mayoría de los médicos incluidos en el estudio declararon que no fueron diagnosticados o tratados por AD (n = 882, 85,71%) (Tabla 12).

Tabla 12. Médicos diagnosticados o tratados de DA

Médicos diagnosticados o tratados de DA	n	Porcentaje
No	882	85.71%
Sí	147	14.29%
Total	1,029	100.00%

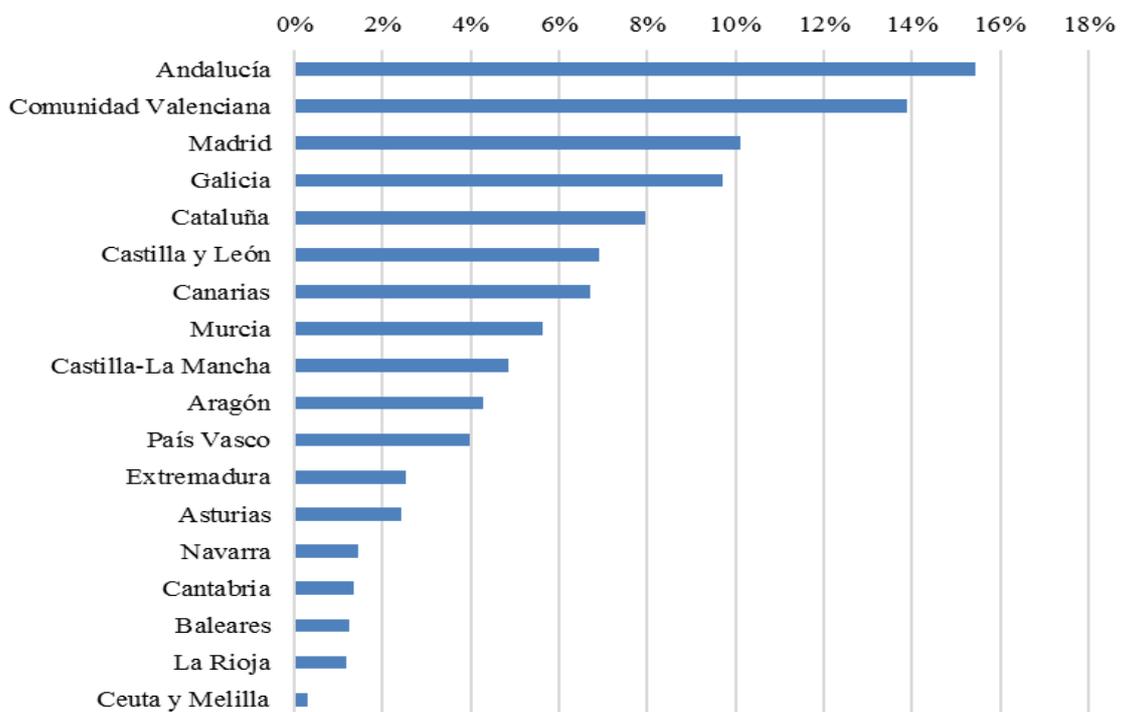
El número promedio de pacientes con DA que los médicos vieron / visitaron por mes fue de 79.90 (SD: 89.85). Hubo una gran variabilidad en las respuestas a esta pregunta, con números que van de 1 a 800 pacientes con DA por mes (Tabla 13).

Tabla 13. Análisis descriptivo del número de pacientes con DA visto por mes.

	Media	DE	95% IC	Mediana	Min.	Max.	n
Número de pacientes con DA visto por mes	76.90	89.85	71.41 – 82.40	50	1	800	1,029

6. 1. 2. Distribución de médicos por Comunidades Autónomas

Los médicos de atención primaria de 18 comunidades autónomas españolas diferentes se incluyeron en el estudio.

Figura 4. Distribución de médicos por comunidades Autónomas

Las tres comunidades autónomas que incluyeron un mayor porcentaje de participantes fueron Andalucía (n = 159; 15,44%); Comunidad Valenciana (n = 143; 13,88%) y Madrid (n = 104; 10,10%) (Figura 4, Tabla 14).

Las CCAA con menos representación fueron Ceuta y Melilla, la Rioja y Baleares, según la representación etarea de la población.

Tabla 14. Distribución de médicos de acuerdo a la comunidad autónoma

Comunidad Autónoma	N	Porcentaje
Andalucía	159	15.45%
Comunidad Valenciana	143	13.90%
Madrid	104	10.11%
Galicia	100	9.72%
Cataluña	82	7.97%
Castilla y León	71	6.90%
Canarias	69	6.71%
Murcia	58	5.64%
Castilla-La Mancha	50	4.86%
Aragón	44	4.28%
País Vasco	41	3.98%
Extremadura	26	2.53%
Asturias	25	2.43%
Navarra	15	1.46%
Cantabria	14	1.36%
Baleares	13	1.26%
La Rioja	12	1.17%
Ceuta and Melilla	3	0.29%
Total	1,029	100.00%

6. 1. 3. Ámbito de actuación de los médicos de familia

Más de la mitad de los centros de salud donde trabajaban los médicos se encontraban en áreas urbanas (n = 567, 55,92%), seguidos por áreas semiurbanas (n = 272, 26,41%) y áreas rurales (n = 182; 17,67%) (Figura 5; Tabla 15).

Figura 5. Distribución del médico por área (urbana, semiurbana, rural)

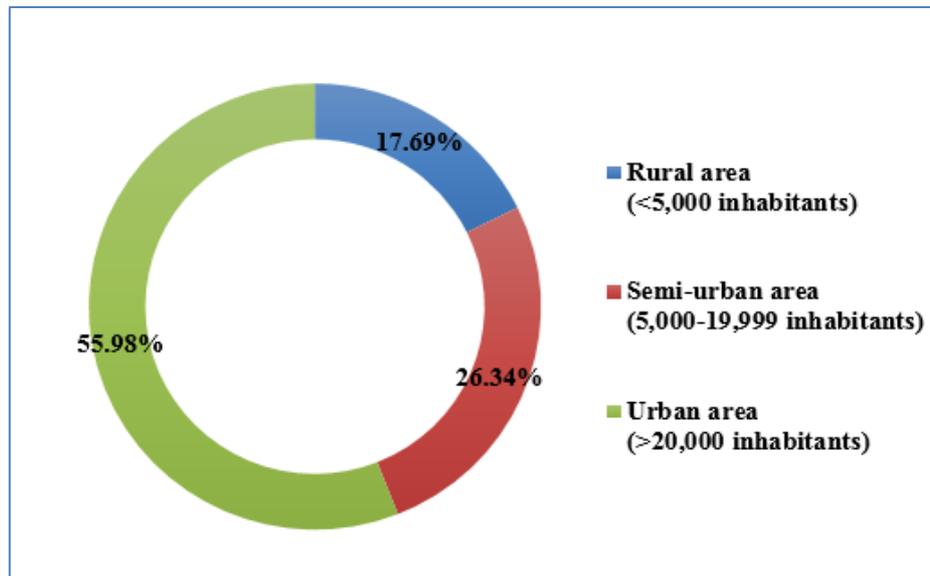


Tabla 15. Distribución del medico por area (rural, semi-urbana o urbana)

Área	N	%
Área urbana	576	55.98%
Área Semi-urbana	271	26.34%
Área rural	182	17.69%
Total	1,029	100.00%

6. 2 . Riesgo cardiovascular residual

Se incluyeron en el cuestionario tres preguntas con respecto al riesgo cardiovascular residual. Cada pregunta tenía 4 respuestas posibles.

6. 2. 1. ¿Evalúa el riesgo cardiovascular residual en su práctica clínica habitual?:

La mayoría de los participantes (n = 910; 88.43%) respondieron que evalúan el riesgo cardiovascular residual en su práctica clínica habitual (Figura 6, Tabla 16).

Figura 6. ¿Evalúa el riesgo cardiovascular residual en su práctica clínica habitual?

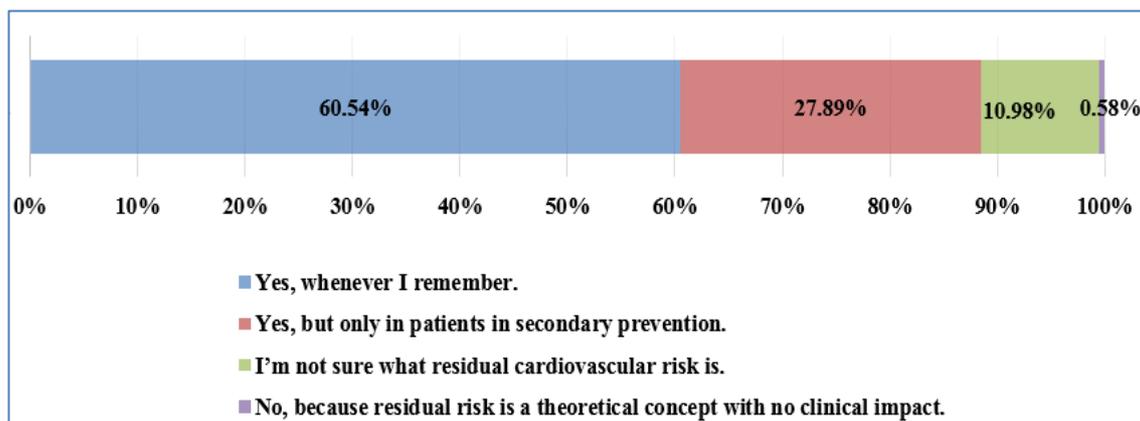


Tabla 16. ¿Evalúa el riesgo cardiovascular residual en su práctica clínica habitual?

Opciones	n	%
Sí, siempre que recuerdo.	623	60.54%
Sí, pero sólo en pacientes en prevención secundaria.	287	27.89%
No estoy seguro de qué es el riesgo cardiovascular residual	113	10.98%
No, porque el riesgo cardiovascular residual es un concepto teórico sin impacto clínico.	6	0.58%
Total	1,029	100.00%

6. 2. 2. ¿A qué cree usted que se refiere el riesgo cardiovascular residual relacionado con los lípidos?:

El 63.56% (n = 654) de los médicos informaron que el riesgo cardiovascular residual relacionado con los lípidos se refiere al riesgo que persiste después de tratar al

paciente con estatinas y lograr los objetivos de cLDL. El 35.79% (n = 368) informaron de que se refiere al riesgo que persiste después de controlar todos los factores de riesgo modificables.

Un bajo porcentaje de participantes respondió que el riesgo cardiovascular residual relacionado con lípidos se refiere al riesgo que persiste después de controlar el peso del paciente o al riesgo que persiste después de dejar de fumar como un factor de riesgo principal (n = 1, 0,10% y n = 6 ; 0,58%, respectivamente) (Figura 7, Tabla 17).

Figura 7. ¿A qué cree que se refiere el riesgo cardiovascular residual relacionado con los lípidos?

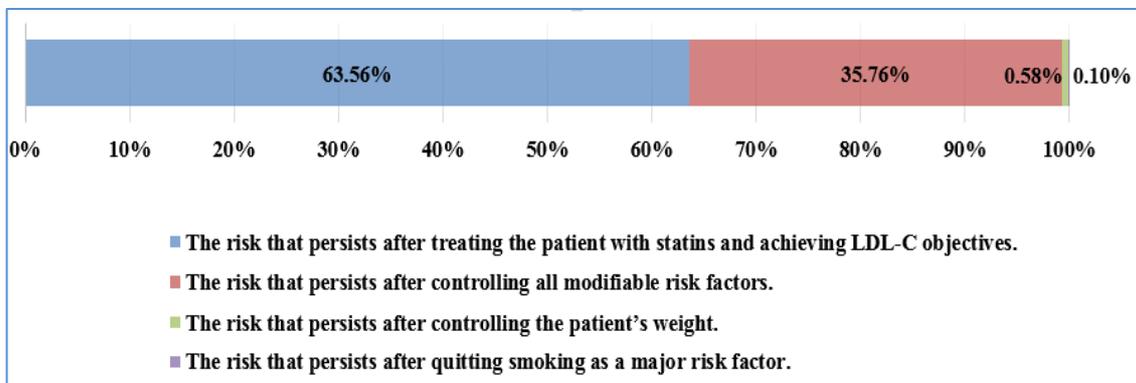


Tabla 17. ¿A qué cree que se refiere el riesgo cardiovascular residual relacionado con los lípidos?

Opciones	n	Porcentaje
El riesgo persiste después de tratar al paciente con estatinas y lograr los objetivos de cLDL.	654	63.56%
El riesgo que persiste después de controlar todos los factores de riesgo modificables.	368	35.76%
El riesgo que persiste después de controlar el peso del paciente.	6	0,58%
El riesgo que persiste después de dejar de fumar es un factor de riesgo importante.	1	0.10%
Total	1,029	100.00%

6. 2. 3. ¿A qué atribuyes el riesgo cardiovascular residual relacionado con los lípidos?

La mayoría de los médicos consideraron que el riesgo cardiovascular residual relacionado con los lípidos se debió a DA (n = 988, 96.02%). Por otro lado, un pequeño porcentaje de participantes respondió que se debía a obesidad (n = 23; 2.24%), edad (n = 12, 1.17%) o hipertensión arterial (n = 6; 0.58%) (Figura 8; Tabla 18).

Figura 8. ¿A qué atribuye el riesgo cardiovascular residual relacionado con los lípidos?

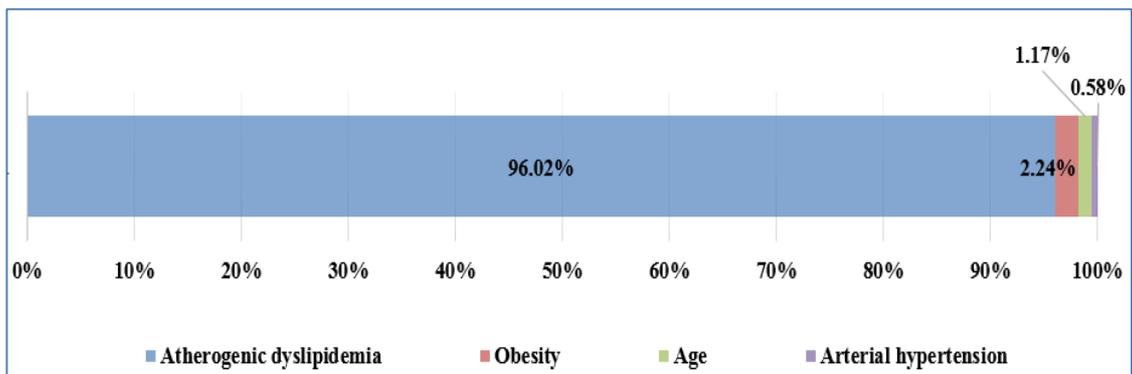


Tabla 18. ¿A qué atribuye el riesgo cardiovascular residual relacionado con los lípidos?

Opciones	n	Porcentaje
Dislipemia aterogénica	988	96.02%
Obesidad	23	2.24%
Edad	12	1.17%
Hipertensión arterial	6	0.58%
Total	1,029	100.00%

6.3 . Dislipemia aterogénica

El cuestionario incluyó 4 preguntas centradas en la dislipidemia aterogénica. Cada pregunta abarcaba 4 posibles respuestas.

6.3.1. ¿Cuáles son las características de la dislipemia aterogénica?

La mayoría de los médicos (n = 789; 76.68%) respondieron que las principales características de la EA son: cHDL bajo, TG elevados y partículas elevadas pequeñas y densas de cLDL.

Los médicos restantes respondieron que la DA se caracteriza por niveles bajos de cHDL y TG elevados (n = 128; 12,44%); por niveles de cLDL normales o moderadamente elevados y un fenotipo de partículas pequeñas, densas de cLDL (n = 68; 6.61%); o por niveles elevados de cLDL (n = 44; 4.28%) (Figura 9; Tabla 19).

Figura 9. ¿Cuáles son las características de la dislipemia aterogénica?

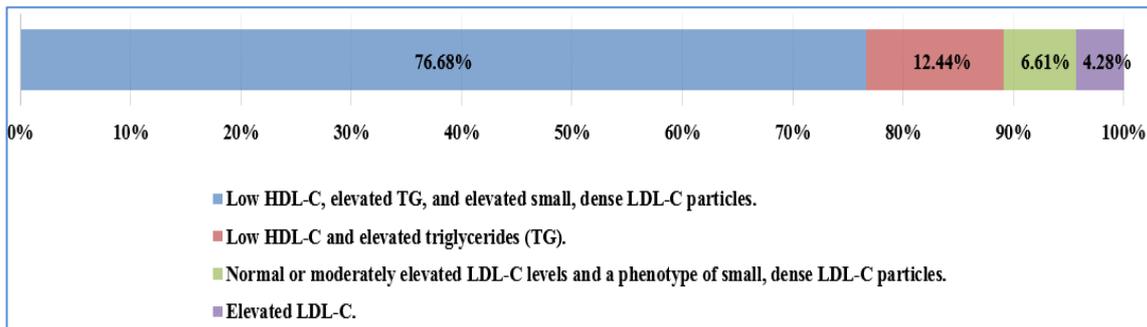


Tabla 19. ¿Cuáles son las características de la dislipidemia aterogénica?

Opciones	n	Porcentaje
cHDL bajo, TG elevados, y partículas elevadas pequeñas y densas de cLDL.	789	76.68%
cHDL bajo y triglicéridos (TG) elevados	128	12.44%
Niveles normales o moderadamente elevados de cLDL y un fenotipo de partículas pequeñas, densas de cLDL	68	6.61%
cLDL elevado	44	4.28%
Total	1,029	100.00%

6. 3. 2. ¿Qué fenotipo se asocia con dislipidemia aterogénica?

Más del 90% de los médicos consideraron que los tres fenotipos (enfermedad coronaria temprana, síndrome metabólico y DM2) están asociados con la DA.

Los otros médicos consideraron que la enfermedad coronaria temprana, el síndrome metabólico o la DM2 están asociados con la DA (1.36% (n = 14), 3.50 (n = 36), 2.14 (n = 22), respectivamente) (Figura 10; Tabla 20).

Figura 10. ¿Qué fenotipo se asocia con dislipidemia aterogénica?

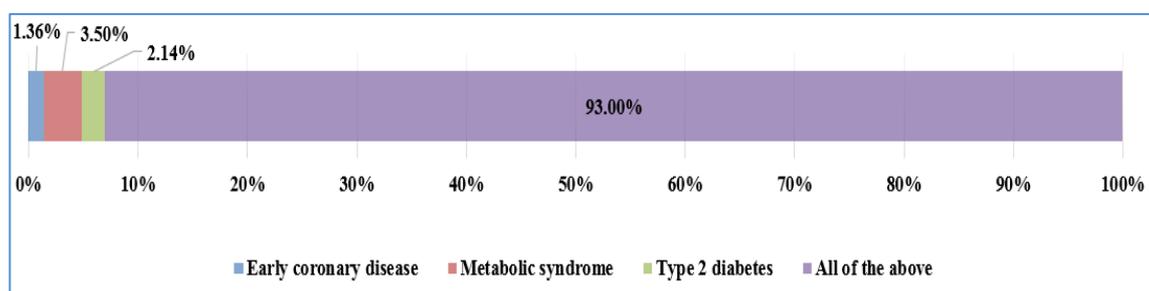


Tabla 20. ¿Qué fenotipo se asocia con dislipidemia aterogénica?

Opciones	n	Porcentaje
Enfermedad coronaria temprana	14	1.36%
Síndrome metabólico	36	3.50%
Diabetes Mellitus Tipo 2	22	2.14%
Todas las anteriores	957	93.00%
Total	1,029	100.00%

6. 3. 3. ¿Qué afirmación considera más apropiada?:

Casi todos los médicos consideraron que la afirmación más precisa era la siguiente: "La DA es un factor determinante del riesgo cardiovascular, incluso si los niveles de cLDL son correctos".

Menos del 2% de los participantes respondieron que la afirmación más precisa fue una de las otras tres propuestas: "La Dislipemia Aterogénica no se asocia con un riesgo cardiovascular alto o muy alto" (n = 12; 1,17%); "La DA no es de particular importancia en la diabetes tipo 2, ya sea con respecto a las complicaciones macrovasculares o microvasculares" (n = 13; 1,26%); y "DA no ocurre en pacientes obesos" (n = 6, 0.58%) (Figura 11, Tabla 21)

Figura 11. ¿Qué afirmación considera más apropiada?

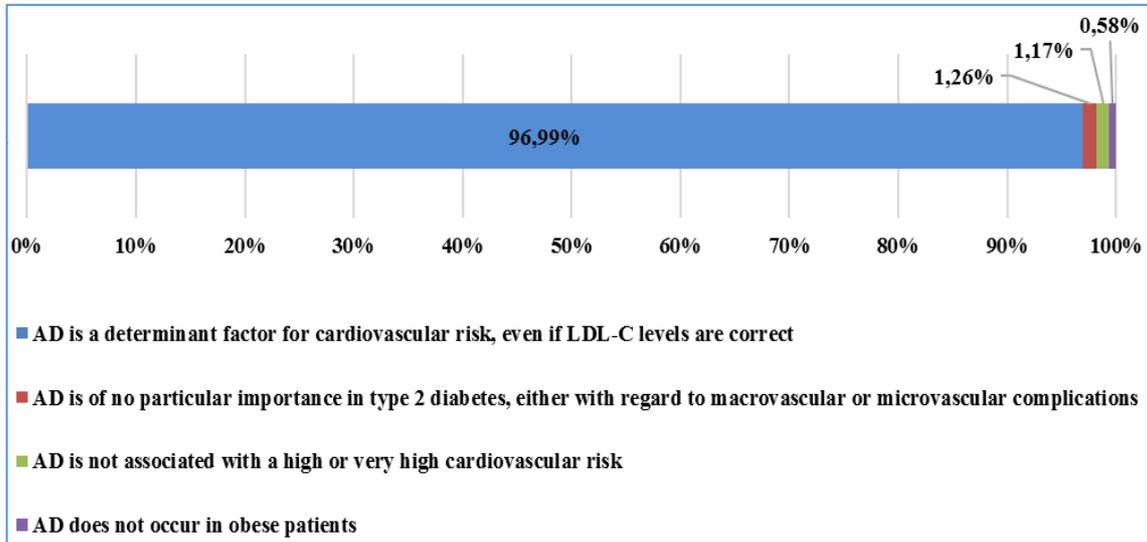


Tabla 21. ¿Qué afirmación considera más apropiada?

Afirmaciones	n	Porcentaje
La DA es un factor determinante para el riesgo cardiovascular, incluso si los niveles de cLDL son correctos.	998	96.99%
La DA no es de particular importancia en la diabetes tipo 2, ya sea con respecto a complicaciones macrovasculares o microvasculares.	13	1.26%
La enfermedad de Alzheimer no se asocia con un riesgo cardiovascular alto o muy alto.	12	1.17%
La DA no ocurre en pacientes obesos.	6	0.58%
Total	1,029	100.00%

6. 3. 4. ¿Qué le lleva a evaluar específicamente DA en su práctica clínica?

La mayoría de los médicos (n = 901; 87.56%) informaron que evalúan la DA cuando aumenta el riesgo cardiovascular (Figura 12, Tabla 22).

Figura 12. ¿Qué lo impulsa a evaluar la DA específicamente en su práctica clínica?

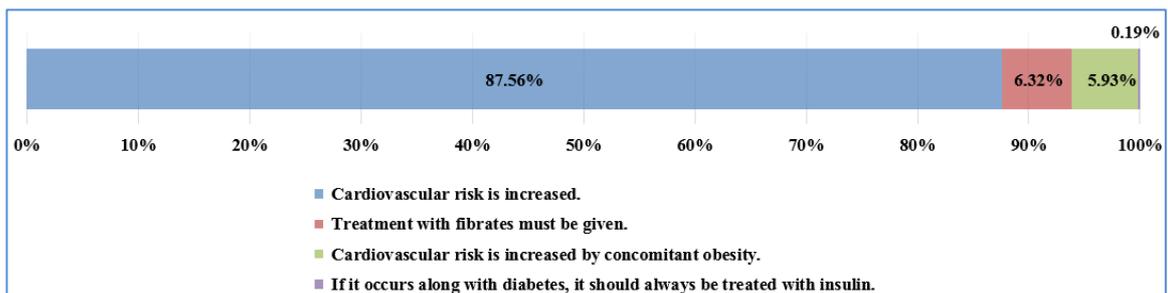


Tabla 8. ¿Qué lo impulsa a evaluar la DA específicamente en su práctica clínica?

Opciones	n	Porcentaje
Riesgo cardiovascular aumentado.	901	87.56%
El tratamiento con fibratos debe administrarse.	65	6.32%
El riesgo cardiovascular aumenta con la obesidad concomitante.	61	5.93%
Si ocurre junto con la diabetes, siempre debe tratarse con insulina.	2	0.19%
Total	1,029	100.00%

6. 4 . Diagnóstico de dislipemia aterogénica

Esta parte del cuestionario centrado en el diagnóstico de la DA incluyó 5 preguntas. Dos preguntas se basaron en una escala de Likert. Una pregunta se basó en un informe de caso de un paciente.

6. 4. 1. ¿Qué partes del perfil de lípidos considera esenciales para evaluar a un paciente con DA?

Casi todos los participantes (n = 846; 82.22%) consideraron que el colesterol total, TG, CHDL, CLDL y c- No HDL son medidas esenciales para evaluar a un paciente con DA. El 16.23% consideró que el colesterol total, TG y cHDL son esenciales, 1.26% consideró que solo el colesterol total y cHDL son medidas importantes y un 0.29% consideró que el colesterol total es la medida esencial del perfil lipídico para evaluar a un paciente con DA (Figura 13, Tabla 23).

Figura 13. ¿Qué partes del perfil de lípidos considera esenciales para evaluar a un paciente con DA?

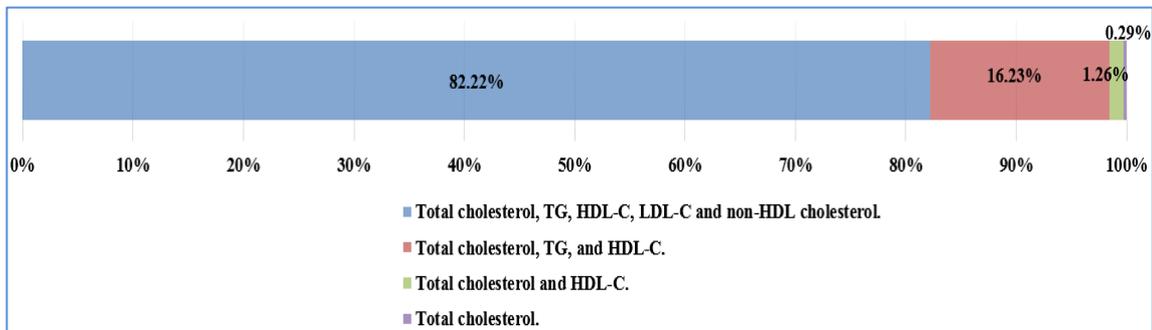


Tabla 23. ¿Qué partes del perfil de lípidos considera esenciales para evaluar a un paciente con DA?

Opciones	n	Porcentaje
Colesterol total, TG, cHDL, cLDL y c-no-HDL.	846	82.22%
Colesterol total, TG, y cHDL.	167	16.23%
Colesterol total y cHDL.	13	1.26%
Colesterol total.	3	0.29%
Total	1,029	100.00%

CHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta intensidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja intensidad; c-no-HDL Colessterol no HDL; TG: triglicéridos.

6. 4. 2. En un hombre de 58 años con un diagnóstico de síndrome metabólico, ¿cuál sería el objetivo para el control de los lípidos?

Aproximadamente la mitad de los participantes (n = 571; 55.49%) consideraron que el cLDL es el objetivo para el control de lípidos en un hombre de 58 años con diagnóstico de síndrome metabólico (Figura 14, Tabla 24).

Figura 14. Estudio de casos de paciente 1

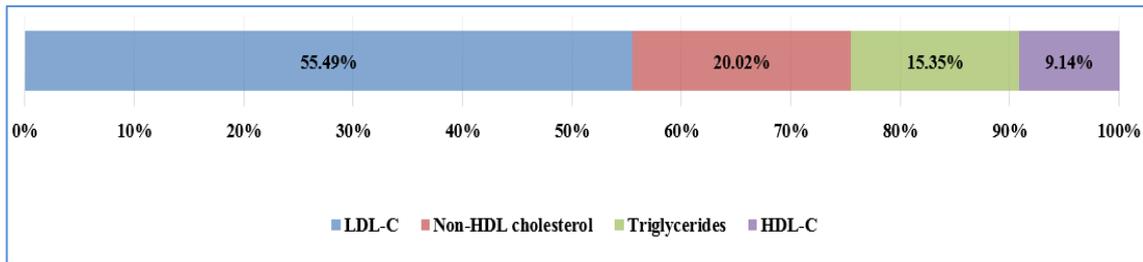


Tabla 9. Estudio de casos de pacientes 1

Opciones	n	Porcentaje
cLDL	571	55.49%
c-no-HDL	206	20.02%
Triglicéridos	158	15.35%
cHDL	94	9.14%
Total	1,029	100.00%

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta intensidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja intensidad; c-no-HDL Colessterol no HDL; TG: triglicéridos.

6. 4. 3. En su práctica clínica, ¿puede solicitar un colesterol total fraccionado para evaluar el cHDL y el cLDL?

Casi todos los médicos informaron que pueden solicitar colesterol total fraccionado para evaluar cHDL y cLDL, rutinariamente en su práctica clínica y sin restricciones. Solo el 3.69% (n = 38) respondió "no" (Figura 15; Tabla 25).

Figura 15. En su práctica clínica, ¿puede solicitar un colesterol total fraccionado para evaluar el cHDL y el cLDL?



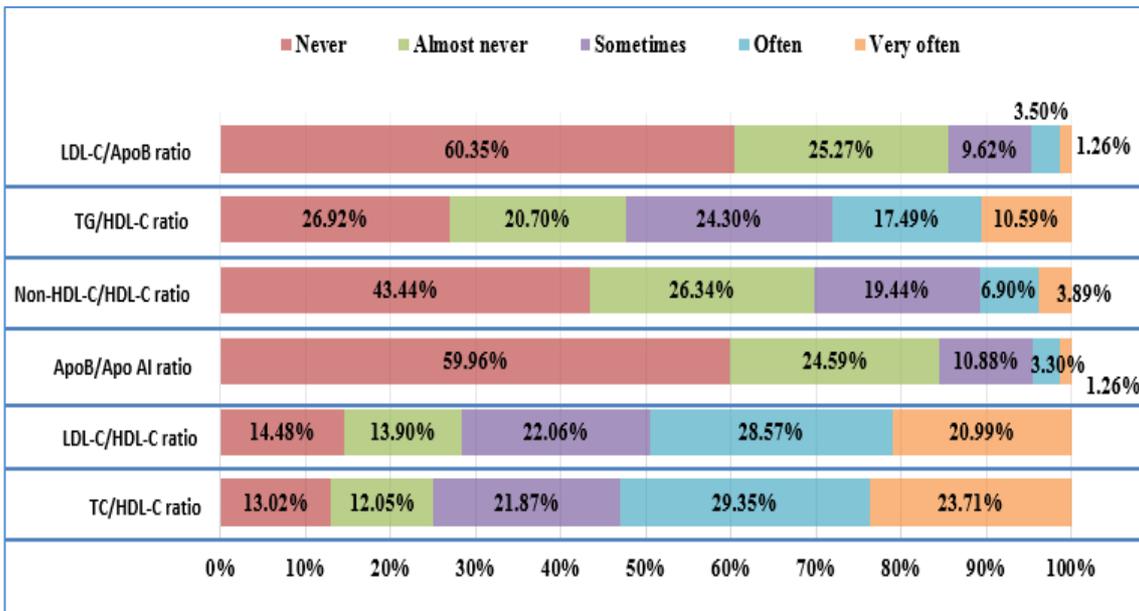
Tabla 10. En su práctica clínica, ¿puede solicitar un colesterol total fraccionado para evaluar el cHDL y el cLDL?

Opciones	n	Porcentaje
Sí, de forma rutinaria y sin restricciones	964	93.68%
No	38	3.69%
Sí, pero solo me guío por el colesterol total.	15	1.46%
Sí, pero al derivar al paciente.	12	1.17%
Total	1,029	100.00%

6. 4. 4. ¿Con qué frecuencia usa las siguientes proporciones de lipoproteína?

Esta pregunta incluyó seis diferentes proporciones de lipoproteínas y cada participante tuvo que responder con qué frecuencia las usaron (nunca, casi nunca, a menudo o con mucha frecuencia), según una escala de Likert.

Figura 16. ¿Con qué frecuencia usa las siguientes proporciones de lipoproteína?



El índice TC / cHDL fue la relación más utilizada, a menudo o muy a menudo es utilizada por 53.06% de médicos (n = 546), seguida por la relación cLDL / cHDL, que a menudo o muy a menudo es utilizada por 49.56 % (n = 510) médicos (Figura 16, Tabla 26).

Tabla 11. ¿Con qué frecuencia usa las siguientes proporciones de lipoproteína?

¿Con qué frecuencia usa las siguientes proporciones de lipoproteína?											
	Nunca		Casi nunca		A veces		A menudo		Muy a menudo		Total
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
CT/cHDL	134	13.02%	124	12.05%	225	21.87%	302	29.35%	244	23.71%	1,029
cLDL/cHDL	149	14.48%	143	13.90%	227	22.06%	294	28.57%	216	20.99%	1,029
ApoB/Apo AI	617	59.96%	253	24.59%	112	10.88%	34	3.30%	13	1.26%	1,029
C-no-HDL/cHDL	447	43.44%	271	26.34%	200	19.44%	71	6.90%	40	3.89%	1,029
TG/cHDL	277	26.92%	213	20.70%	250	24.30%	180	17.49%	109	10.59%	1,029
cLDL/ApoB	621	60.35%	260	25.27%	99	9.62%	36	3.50%	13	1.26%	1,029

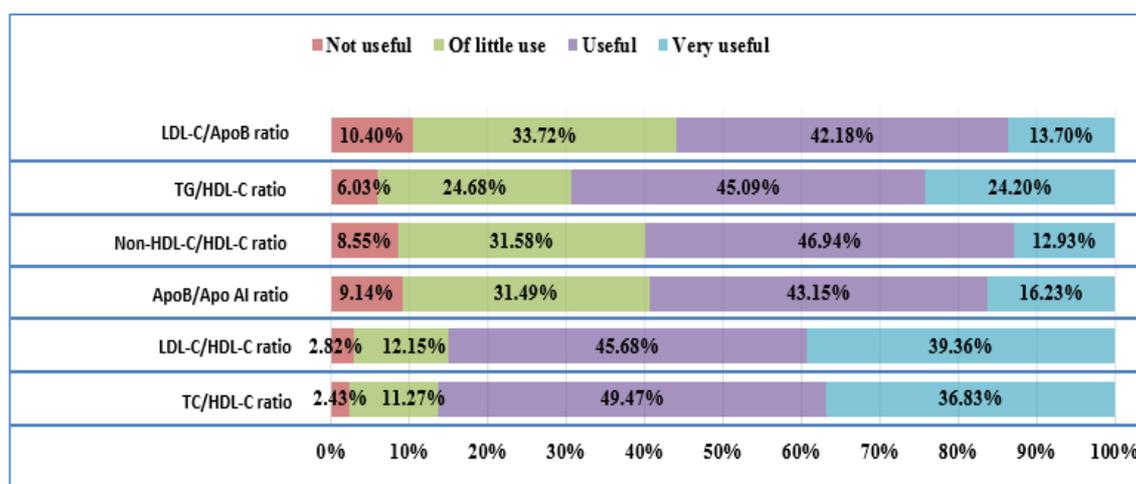
ApoA: apolipoproteína A; ApoB: Apolipoproteína B; CT: Colesterol Total; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta intensidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja intensidad; c-no-HDL: Colesterol no HDL; TG: triglicéridos

6. 4. 5. ¿Qué tan útil es cada uno de los siguientes índices aterogénicos en la práctica clínica, incluso si no los usa?

Los médicos informaron que el índice más útil es la relación cLDL / cHDL y TC / cHDL. cLDL / cHDL fue calificado como muy útil por 405 participantes (39.36%).

La relación TC / cHDL fue calificada como muy útil por 379 participantes (36.83%) (Figura 17, Tabla 27).

Figura 17. ¿Qué tan útil es cada uno de los siguientes índices aterogénicos en la práctica clínica, incluso si no los usa?



ApoA: apolipoproteína A; ApoB: Apolipoproteína B; CT: Colesterol Total; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta intensidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja intensidad; c-no-HDL: Colesterol no HDL; TG: triglicéridos

Tabla 12. ¿Qué tan útil es cada uno de los siguientes índices aterogénicos en la práctica clínica, incluso si no los usa?

¿Qué tan útil es cada uno de los siguientes índices aterogénicos en la práctica clínica, incluso si no los usa?

	No usa		Poco útil		Útil		Muy útil		Total
	n	%	N	%	N	%	n	%	n
I. CT/cHDL	25	2.43%	116	11.27%	509	49.47%	379	36.83%	1,029
I. cLDL/cHDL	29	2.82%	125	12.15%	470	45.68%	405	39.36%	1,029
I. ApoB/Apo AI	94	9.14%	324	31.49%	444	43.15%	167	16.23%	1,029
I. c-No HDL/cHDL	88	8.55%	325	31.58%	483	46.94%	133	12.93%	1,029
I. TG/HDL-C ratio	62	6.03%	254	24.68%	464	45.09%	249	24.20%	1,029
I. cLDL/ApoB	107	10.40%	347	33.72%	434	42.18%	141	13.70%	1,029

ApoA: apolipoproteína A; **ApoB:** Apolipoproteína B; **CT:** Colesterol Total; **CHDL:** colesterol unido a lipoproteínas de alta intensidad; **cLDL:** colesterol unido a lipoproteínas de baja intensidad; **c-no-HDL** Colessterol no HDL; **TG:** triglicéridos

6. 5. Tratamiento de dislipemia aterogénica

El cuestionario incluyó 11 preguntas sobre el tratamiento de la DA. Cinco preguntas fueron respondidas en base a una escala de Likert. Esta parte incluye 2 informes de casos de pacientes.

6. 5. 1. ¿Cuál crees que debería ser el primer paso en el tratamiento de la dislipidemia aterogénica?

La mayoría de los participantes (n = 984; 95.63%) consideraron que el primer paso en el tratamiento de la DA debería ser la dieta, el ejercicio físico regular, dejar de fumar y el tratamiento farmacológico, de ser necesario (Figura 18, Tabla 28).

Figura 18. ¿Cuál piensas que debería ser el primer paso en el tratamiento de la dislipemia aterogénica?

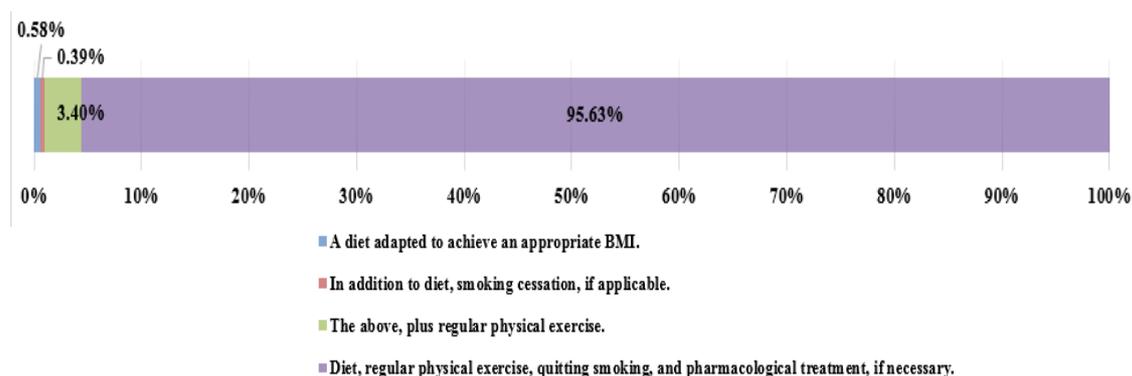


Tabla 13. ¿Cuál piensas que debería ser el primer paso en el tratamiento de la dislipemia aterogénica?

Primer paso	n	Porcentaje
Una dieta adaptada para lograr un IMC apropiado.	6	0.58%
Además de la dieta, dejar de fumar, si corresponde.	4	0.39%
Lo anterior, más ejercicio físico regular.	35	3.40%
Dieta, ejercicio físico regular, dejar de fumar y tratamiento farmacológico, si es necesario.	984	95.63%
Total	1,029	100.00%

IMC: Índice de Masa Corporal

6. 5. 2. ¿Cómo se acercaría a un paciente con DA asociado con la obesidad?

La mayoría de los médicos (n = 761; 73%), al acercarse a un paciente con DA asociado con la obesidad, enfatizaron la importancia de los cambios en el estilo de vida y evalúan el uso del tratamiento farmacéutico.

Aproximadamente una cuarta parte de los participantes (n = 237; 23.03%) trató al paciente junto con el personal de enfermería. Un porcentaje menor de médicos derivó al paciente al endocrinólogo, o a la enfermera (2.62% y 0.39%, respectivamente) (Figura 19, Tabla 29).

Figura 19. ¿Cómo se acercaría a un paciente con DA asociada a obesidad?

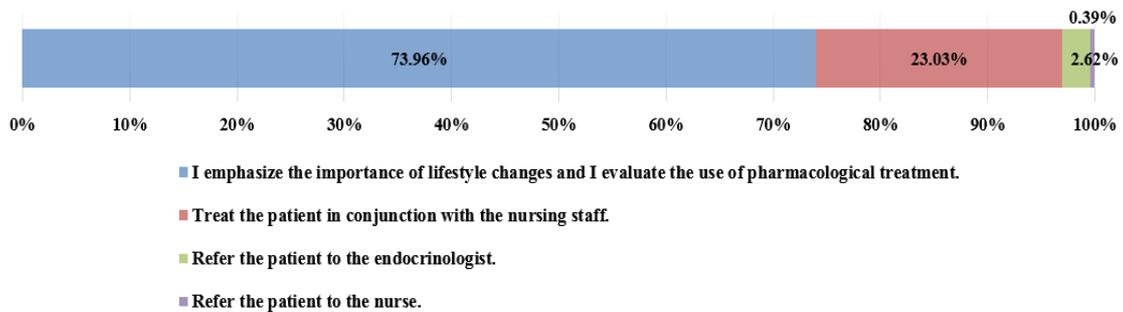


Tabla 14. ¿Cómo se acercaría a un paciente con DA asociada a obesidad?

Opciones	n	Porcentaje
Destaco la importancia de los cambios en el estilo de vida y evalúo el uso del tratamiento farmacológico.	761	73.96%
Tratar al paciente junto con el personal de enfermería.	237	23.03%
Remitir al paciente a endocrinología	27	2.62%
Remitir al paciente a la enfermera	4	0.39%
Total	1,029	100.00%

6. 5. 3. Tratamiento con estatinas: ¿hasta qué punto está de acuerdo con cada una de las siguientes afirmaciones?

- "El riesgo residual asociado con altas TG y / o niveles bajos cHDL no se elimina con estatinas solo".

La mayoría de los médicos (91.54%) informan que están total o parcialmente de acuerdo con esta afirmación.

- "Las estatinas eliminan todo el riesgo cardiovascular residual si se alcanzan los niveles de cLDL objetivo".

Casi la mitad de los médicos (47.81%) está total o parcialmente de acuerdo con esta afirmación.

- "Si se realiza correctamente, la dieta y dejar de fumar son generalmente suficientes para eliminar el riesgo residual".

El 63.07% de los médicos están total o parcialmente en desacuerdo con esta afirmación.

- "La pravastatina se metaboliza activamente en el hígado y no debe usarse en pacientes que reciben múltiples medicamentos".

El 72.21% de los médicos están total o parcialmente en desacuerdo con esta afirmación.

(Figura 20, Tabla 30).

Figura 20. Tratamiento con etatinas: ¿cuánto estás de acuerdo con las siguientes afirmaciones?

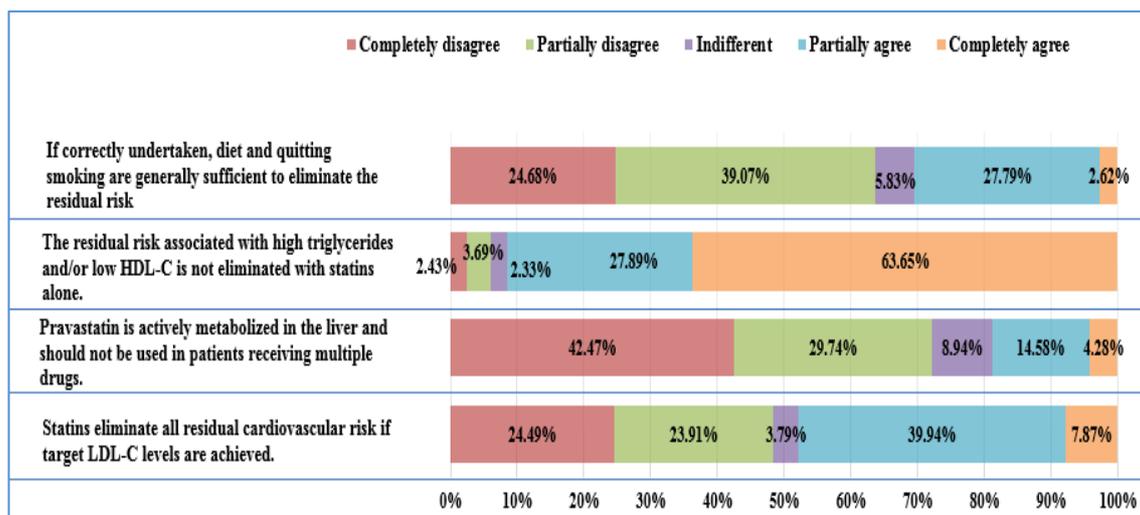


Tabla 30. Tratamiento con etatinas: ¿cuánto estás de acuerdo con las siguientes afirmaciones?

	Acuerdo										Total
	Completamente en desacuerdo		Parcialmente en desacuerdo		Indiferente		Parcialmente de acuerdo		Completamente de acuerdo		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Las estatinas eliminan todo el riesgo cardiovascular residual si se alcanzan los niveles de cLDL objetivo.	252	24.49%	246	23.91%	39	3.79%	411	39.94%	81	7.87%	1,029
La pravastatina se metaboliza activamente en el hígado y no debe usarse en pacientes que reciben múltiples medicamentos.	437	42.47%	306	29.74%	92	8.94%	150	14.58%	44	4.28%	1,029
El riesgo residual asociado con niveles altos de triglicéridos y / o bajo cHDL no se elimina con estatinas solos	25	2.43%	38	3.69%	24	2.33%	287	27.89%	655	63.65%	1,029
Si se realiza correctamente, la dieta y dejar de fumar son generalmente suficientes para eliminar el riesgo residual.	254	24.68%	402	39.07%	60	5.83%	286	27.79%	27	2.62%	1,029

6. 5. 4. ¿Cómo manejaría a un paciente con niveles levemente elevados de cLDL, cHDL bajo y TG por encima de 150 mg / dl, que no pueden lograr el control de los lípidos con una estatina?

Más de la mitad de los médicos estuvieron de acuerdo total o parcialmente con la adición de un fibrato al tratamiento. (Figura 21, Tabla 31).

Figura 21. Informe de caso de paciente 2

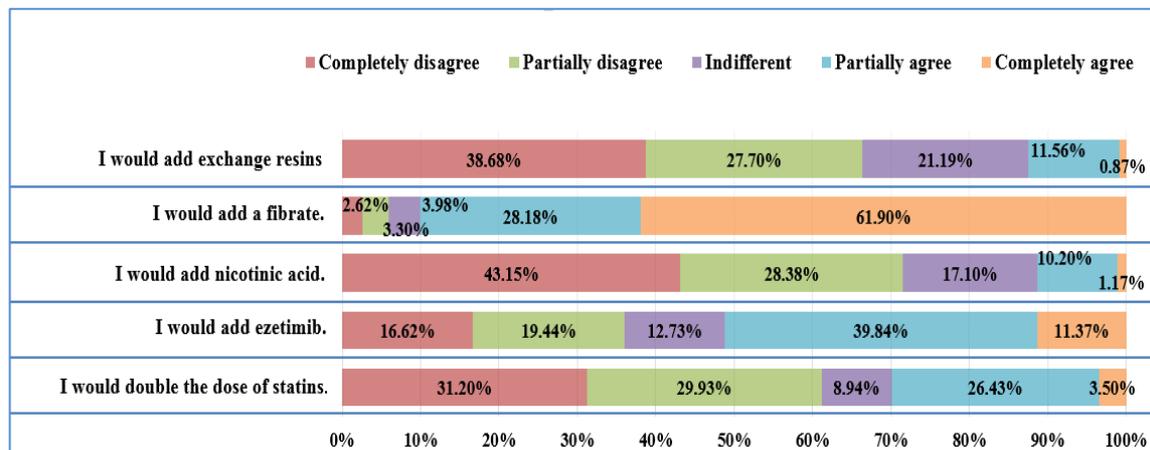


Tabla 15. Informe de caso de paciente 2

¿Cómo manejaría a un paciente con niveles levemente elevados de cLDL, cHDL bajo y TG por encima de 150 mg / dl, que no pueden lograr el control de los lípidos con una estatina?											
	CED		PD		I		PA		CA		Total n
	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	
Doblaría la dosis de estatinas.	321	31.20%	308	29.93%	92	8.94%	272	26.43%	36	3.50%	1029
Agregaría ezetimiba.	171	16.62%	200	19.44%	131	12.73%	410	39.84%	117	11.37%	1029
Agregaría ácido nicotínico.	444	43.15%	292	28.38%	176	17.10%	105	10.20%	12	1.17%	1029
Agregaría un fibrato.	27	2.62%	34	3.30%	41	3.98%	290	28.18%	637	61.90%	1029
Agregaría una resina de intercambio iónico	398	38.68%	285	27.70%	218	21.19%	119	11.56%	9	0.87%	1029

CED: Completamente en desacuerdo; PD: Parcialmente en desacuerdo; I: Indiferente; PA: Parcialmente de acuerdo; CA: Completamente de acuerdo.

6. 5. 5. ¿Qué tratamiento crees que es el más apropiado para manejar cHDL bajo?

Los médicos informaron que el tratamiento más apropiado para controlar el cHDL bajo son los fibratos, estatinas o omega-3. El 67.74% (n = 697) de los médicos informaron que los fibratos son útiles o muy útiles, el 65.21% (n = 671) respondieron que omega-3 es útil o muy útil, y un 64.53% (n = 664) informaron que las estatinas son útiles o muy útil (Figura 22, Tabla 32).

Figura 22. ¿Qué tratamiento cree que es el más apropiado para manejar cHDL bajo?

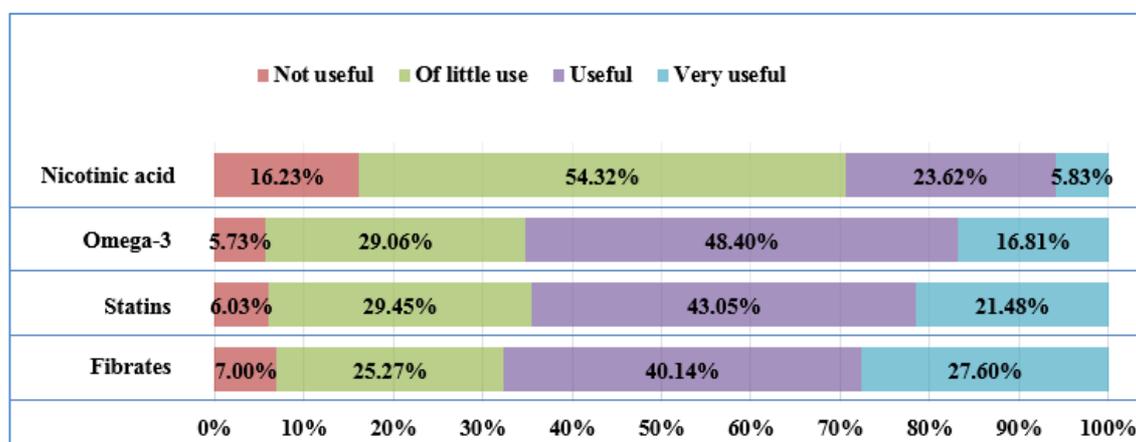


Tabla 32. ¿Qué tratamiento cree que es el más apropiado para manejar cHDL bajo?

	No útil		Poco útil		Útil		Muy útil		Total
	n	%	N	%	N	%	n	%	n
Fibratos	72	7.00%	260	25.27%	413	40.14%	284	27.60%	1,029
Estatinas	62	6.03%	303	29.45%	443	43.05%	221	21.48%	1,029
Omega-3	59	5.73%	299	29.06%	498	48.40%	173	16.81%	1,029
Ácido nicotínico	167	16.23%	559	54.32%	243	23.62%	60	5.83%	1,029

6. 5. 6. Con respecto a TG, por favor indique cuánto está de acuerdo con las siguientes declaraciones:

Con respecto a TG, 73.47% (n = 759) médicos informaron que están total o parcialmente en desacuerdo con la siguiente afirmación: "Los TG no son un factor de riesgo cardiovascular" per se "(Figura 23; Tab la 33).

La mayoría de los médicos respondieron que están total o parcialmente de acuerdo con las siguientes afirmaciones: "Los TG son factores de riesgo cardiovascular cuando están asociados con otros parámetros lipídicos anormales" (81,93%, n = 843) y "TG son un factor de riesgo independiente" (69,39% ; n = 714)

Figura 23. Con respecto a los TG, por favor indique cuánto está de acuerdo con las siguientes afirmaciones:

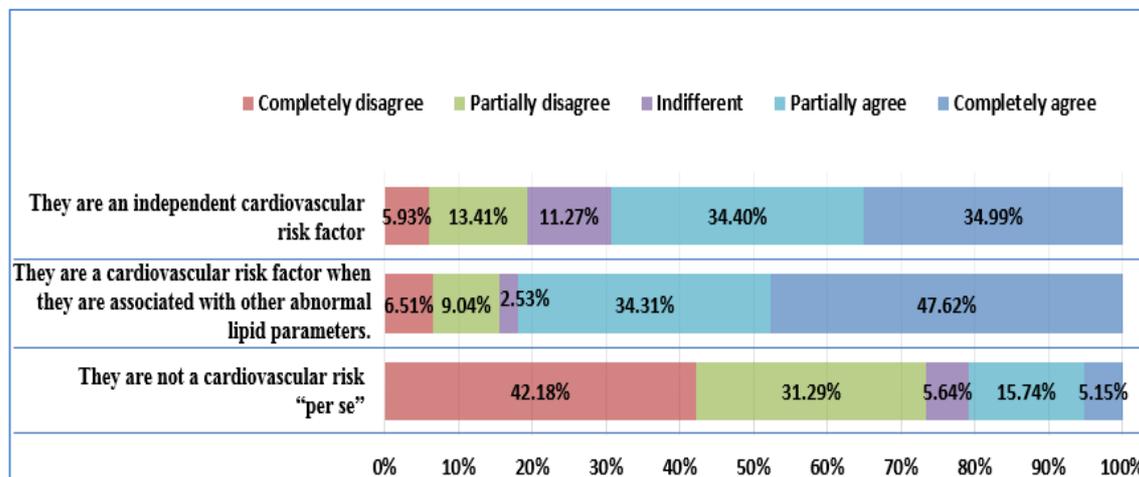


Tabla 16. Con respecto a los TG, por favor indique cuánto está de acuerdo con las siguientes afirmaciones:

Con respecto a los TG, por favor indique cuánto está de acuerdo con las siguientes afirmaciones:											
	CED		PD		I		PA		CA		Total
	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	
No suponen un factor de riesgo cardiovascular "per se".	434	42,18	322	31,29	58	5,64	162	15,74	53	5,15	1,029
Son un factor de riesgo cardiovascular cuando se asocian a otros parámetros lipídicos alterados.	67	6,51	93	9,04	26	2,53	353	34,31	490	47,62	1,029
Son un factor de riesgo cardiovascular independiente	61	5,93	138	13,41	116	11,27	354	34,40	360	34,99	1,029

CED: Completamente en desacuerdo; PD: Parcialmente en desacuerdo; I: Indiferente; PA: Parcialmente de acuerdo; CA: Completamente de acuerdo.

6. 5. 7. Por favor indique qué afirmación le parece correcta:

Casi todos los médicos (n = 971; 94, 36%) respondieron que todas las afirmaciones propuestas son correctas (Figura 24, Tabla 34).

Figura 24. Por favor indique qué afirmación considera correcta:

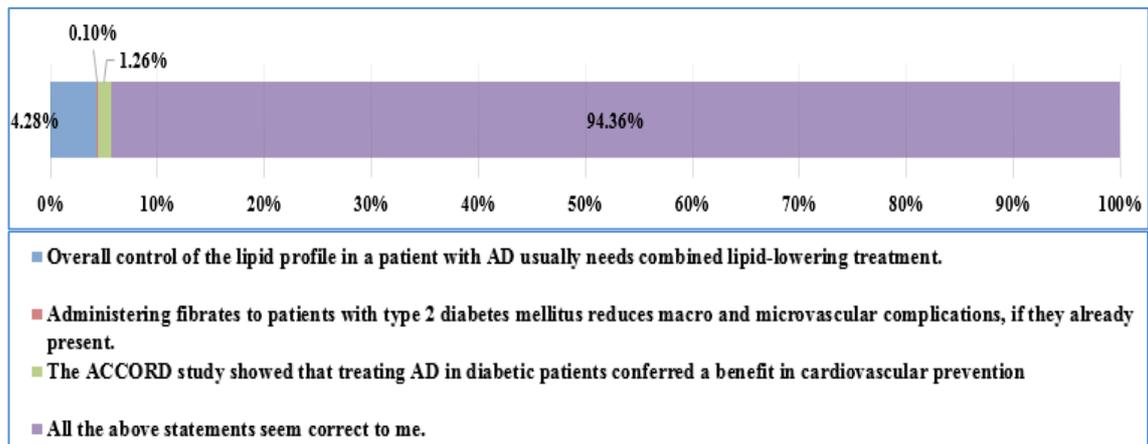


Tabla 17. Por favor indique qué afirmación le parece correcta:

Afirmaciones	n	Porcentaje
El control general del perfil lipídico en un paciente con DA generalmente necesita un tratamiento combinado hipolipemiante.	44	4.28%
La administración de fibratos a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 reduce las complicaciones macro y microvasculares, si ya están presentes.	1	0.10%
El estudio ACCORD demostró que el tratamiento de la DA en pacientes diabéticos confería un beneficio en la prevención cardiovascular	13	1.26%
Todas las afirmaciones anteriores me parecen correctas	971	94.36%
Total	1,029	100.00%

6. 5. 8. Qué fibrato, en su opinión, es el más apropiado para la combinación con estatinas:

La mayoría de los médicos (74.83%) declararon que están completamente de acuerdo en que el fenofibrato es el fibrato más apropiado para ser combinado con estatinas (Figura 25, Tabla 35).

El 20% declararon algún grado de acuerdo que el Gemfibrozilo es el fármaco más apropiado para combinar con estatinas.

Figura 25. Qué fibrato, en su opinión, es el más apropiado para la combinación con estatinas:

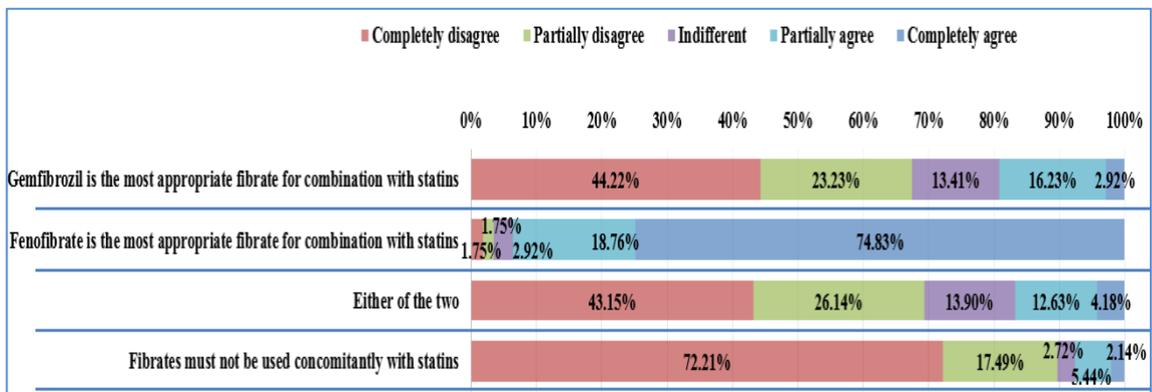


Tabla 18. Qué fibrato, considera el más apropiado para la combinación con estatinas:

	Qué fibrato, considera el más apropiado para la combinación con estatinas:										
	CED		PD		I		PA		CD		Total
	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n
El Gemfibrozilo es el fibrato más apropiado para la combinación con estatinas	455	44.22%	239	23.23%	138	13.41%	167	16.23%	30	2.92%	1,029
El fenofibrato es el fibrato más apropiado para la combinación con estatinas	18	1.75%	18	1.75%	30	2.92%	193	18.76%	770	74.83%	1,029
Cualquiera de los dos.	444	43.15%	269	26.14%	143	13.90%	130	12.63%	43	4.18%	1,029
Los fibratos no se deben combinar con estatinas	743	72.21%	180	17.49%	28	2.72%	56	5.44%	22	2.14%	1,029

CED: Completamente en desacuerdo; PD: Parcialmente en desacuerdo; I: Indiferente; PA: Parcialmente de acuerdo; CA: Completamente de acuerdo.

6. 5. 9. Varón de 67 años con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST), DM2 y obesidad, recibiendo tratamiento con atorvastatina 80 mg, presenta el siguiente perfil lipídico: cLDL 66 mg / dl, TG 260 mg / dl, y cHDL 36 mg / dl. Indique cómo manejaría a este paciente:

La mayoría de los participantes (n = 972; 94.46%) respondieron que el paciente sufría DA. Con respecto al tratamiento, se debe agregar un fibrato a la terapia (Figura 26, Tabla 36).

Figura 26. Informe del caso del paciente 3

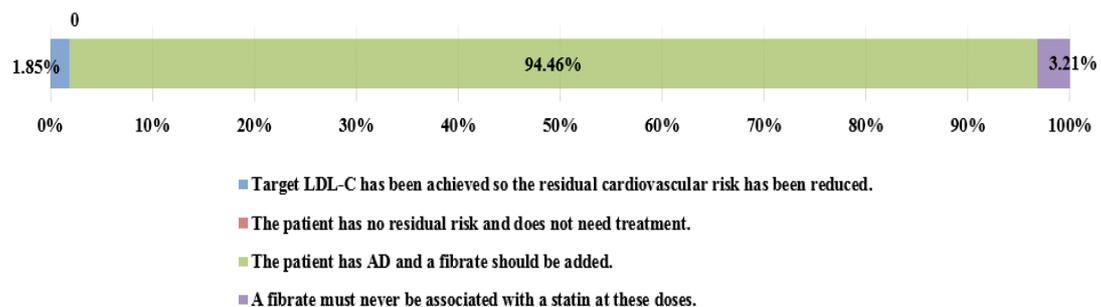


Tabla 19. Informe del caso del paciente 3

Varón de 67 años con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST), DM2 y obesidad, recibiendo tratamiento con atorvastatina 80 mg, presenta el siguiente perfil lipídico: cLDL 66 mg / dl, TG 260 mg / dl, y cHDL 36 mg / dl. Indique cómo manejaría a este paciente:	n	Porcentaje
El objetivo cLDL se ha logrado, por lo que se ha reducido el riesgo cardiovascular residual.	19	1.85%
El paciente no tiene riesgo residual y no necesita tratamiento.	5	0.49%
Los pacientes tienen DA y debería agregar un fibrato.	972	94.46%
Un fibrato nunca debe asociarse con una estatina en estas dosis.	33	3.21%
Total	1,029	100.00%

6. 5. 10. Si tu paciente tiene DA, ¿cuál es el tratamiento?

La mayoría de los médicos (n = 720; 69,97%) informaron que un paciente con DA debería tratarse con una estatina más un fibrato desde el inicio (Figura 27, Tabla 37).

Figura 27. Si tu paciente tiene DA, ¿cuál es el tratamiento?

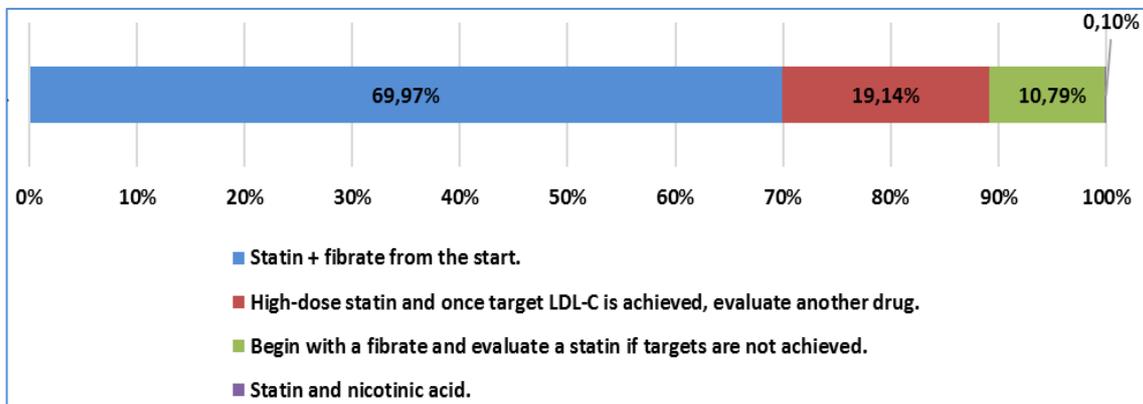


Tabla 20. Si tu paciente tiene DA, ¿cuál es el tratamiento?

Opciones	n	Porcentaje
Estatina y fibrato desde el principio	720	69.97%
Dar estatinas en dosis altas y una vez que se alcanza el objetivo cLDL, se evalúa otro medicamento.	197	19.14%
Comenzaron con un fibrato y valorar una estatina si no se logran los objetivos.	111	10.79%
Estatina y ácido nicotínico	1	0.10%
Total	1029	100.00%

6. 5. 11. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones NO considera correctas?

El 80.95% de los médicos consideraron incorrecta la siguiente afirmación: "gemfibrozil es el fármaco con menor potencial de interacción cuando se usa en combinación con estatinas" (Figura 28, Tabla 38). El 20% considera que su puede usar gemfibrocizil con estatinas.

Figura 28. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones NO considera correctas?

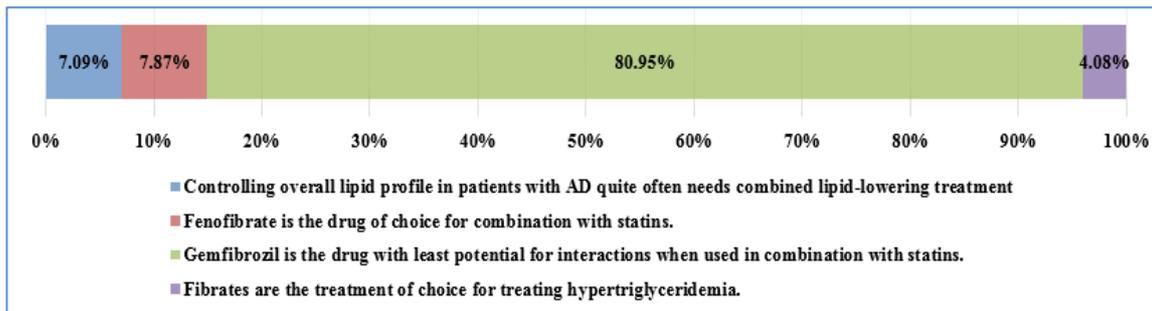


Tabla 21. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones NO considera correctas?

Afirmaciones	n	Porcentaje
El control del perfil lipídico global en pacientes con EA con bastante frecuencia requiere un tratamiento combinado hipolipemiente.	73	7.09%
El fenofibrato es el fármaco de elección para la combinación con estatinas.	81	7.87%
Gemfibrozil es el fármaco con menor potencial de interacción cuando se usa en combinación con estatinas.	833	80.95%
Los fibratos son el tratamiento de elección para tratar la hipertrigliceridemia.	42	4.08%
Total	1,029	100.00%

6. 6. Análisis de de variables primarias y secundarias

6. 6. 1. Análisis de subgrupos asociadas al primer paso en el tratamiento de la DA

Se realizaron análisis de subgrupos para evaluar si las respuestas relacionadas con el tratamiento de DA están asociadas a las variables sociodemográficas de los médicos.

Los subgrupos se establecieron en base a las respuestas a esta pregunta (¿Cuál crees que debería ser el primer paso en el tratamiento de la DA?).

No se pudo establecer ninguna relación entre las variables y las respuestas ($p > 0.05$). Se evaluó por edad de los médicos (tabla 39), por sexo (tabla 40) y años de ejercicio de la profesión (tabla 41).

Tabla 39. Evaluación por edad de los médicos

V	Opciones	M	SD	95% CI	Md	Min	Max	n	p
Edad	Una dieta adaptada para lograr un IMC apropiado.	51	8.67	41.90 – 60.10	55	35	57	6	0.575
	Además de la dieta, dejar de fumar, si corresponde.	51.75	13.94	4.36- 44.14	57	31	61	4	
	Lo anterior, más ejercicio físico regular.	55.03	7.43	52.48 – 57.58	56	30	66	35	
	Dieta, ejercicio físico regular, dejar de fumar y tratamiento farmacológico, si es necesario.	53.45	7.77	52.97 – 53.94	56	30	69	984	

M: Media; SD: Desviación Estándar; 95%IC: Intervalo de Confianza al 95%; Md: Mediana; Min: mínimo; Max: máximo; n: tamaño muestral; p: significación estadística. V: variable

Tabla 22. Evaluación por sexo

V	Opciones		n	Porcentaje	p
Sexo	Una dieta adaptada para lograr un IMC apropiado.	Hombres	5	0.49%	0.305
		Mujeres	1	0.10%	
	Además de la dieta, dejar de fumar, si corresponde.	Hombres	4	0.39%	
		Mujeres	0	0.00%	
	Lo anterior, más ejercicio físico regular.	Hombres	26	2.53%	
		Mujeres	9	0.87%	
	Dieta, ejercicio físico regular, dejar de fumar y tratamiento farmacológico, si es necesario.	Hombres	655	63.65%	
		Mujeres	329	31.97%	

n: tamaño muestral; p: significación estadística. V: variable

Tabla 23. Evaluación por número de años ejerciendo la profesión

Variable	Opciones	M	SD	95% CI	Md	Min	Max	n	P
Años ejerciendo la profesión	Una dieta adaptada para lograr un IMC apropiado.	24	6.90	16.76 – 31.24	26	11	30	6	0.107
	Además de la dieta, dejar de fumar, si corresponde.	24.25	12.5	4.36 – 44.14	28	6	34	4	
	Lo anterior, más ejercicio físico regular.	29.23	8.25	26.40 – 32.06	32	5	39	35	
	Dieta, ejercicio físico regular, dejar de fumar y tratamiento farmacológico, si es necesario.	26.47	8.27	25.95 – 26.99	28	5	46	984	

M: Media; SD: Desviación Estándar; 95%IC: Intervalo de Confianza al 95%; Md: Mediana; Min: mínimo; Max: máximo; n: tamaño muestral; p: significación estadística. V: variable

Se realizaron análisis de subgrupos para evaluar si la historia de DA están asociadas a las variables variables de modificación del estilo de vida de proporcionadas por los médicos y se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,052$), (tabla 42).

Tabla 24. Evaluación por historia personal de DA

Variable	Opciones		n	%	P
Historia personal de DA	Una dieta adaptada para lograr un IMC apropiado.	No	3	0.29%	0.052
		Si	5	0.49%	
	Además de la dieta, dejar de fumar, si corresponde.	No	3	0.29%	
		Si	1	0.10%	
	Lo anterior, más ejercicio físico regular.	No	28	2.72%	
		Si	7	0.68%	
	Dieta, ejercicio físico regular, dejar de fumar y tratamiento farmacológico, si es necesario.	No	848	82.41%	
		Si	136	13.22%	

n: tamaño muestral; p: significación estadística. V: variable

Se evaluó el número de pacientes con DA vistos por mes si estuvieron asociadas a las variables variables de modificación del estilo de vida de proporcionadas por los médicos, no se pudo establecer ninguna relación entre las variables y las respuestas ($p > 0,368$), (tabla 43).

Tabla 25. Evaluación por número de pacientes vistos por mes

Variable	Opciones	M	SD	95% CI	Md	Min	Max	n	P
Número de pacientes con DA vistos por mes	Una dieta adaptada para lograr un IMC apropiado.	118.8	156.24	-45,13-282,8	47.5	8	400	6	0.368
	Además de la dieta, dejar de fumar, si corresponde.	58.5	94.48	-91,83-208,83	15	4	200	4	
	Lo anterior, más ejercicio físico regular.	91.81	82.62	63.33 - 120.10	60	8	350	35	
	Dieta, ejercicio físico regular, dejar de fumar y tratamiento farmacológico, si es necesario.	76.19	89.64	70.59 - 81.80	50	1	800	984	

M: Media; SD: Desviación Estándar; 95%IC: Intervalo de Confianza al 95%; Md: Mediana; Min: mínimo; Max: máximo; n: tamaño muestral; p: significación estadística. V: variable

Se realizaron análisis de subgrupos para evaluar si la historia de DA por Comunicades Autónomas (CCAA) están asociadas a las variables variables de modificación del estilo de vida de proporcionadas por los médicos y no se encontró asociación estadísticamente significativa (Figura 29 y Tabla 44).

Figura 29. Evaluación por comunidad autónoma

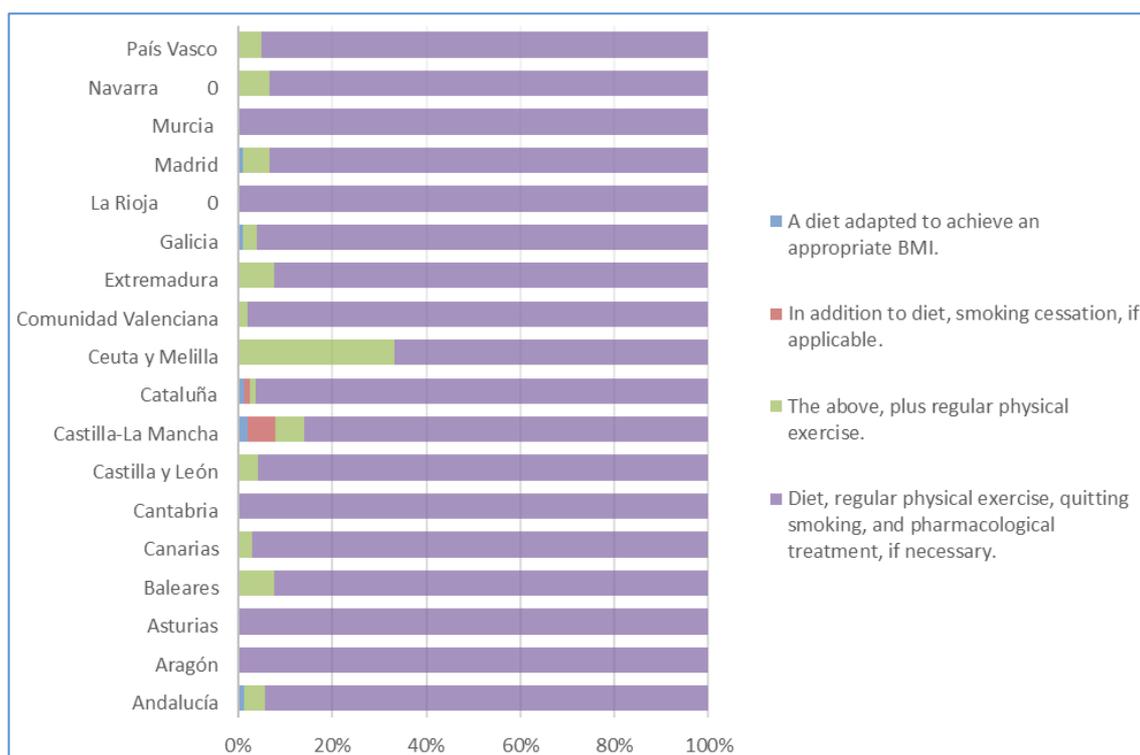


Tabla 26. Evaluación por comunidad autónoma

Comunidad autónoma	Opciones* (n)				Opciones* (%)			
	A	B	C	D	A	B	C	D
Andalucía	2	0	7	150	0.19%	0.00%	0.68%	14.58%
Aragón	0	0	0	44	0.00%	0.00%	0.00%	4.28%
Asturias	0	0	0	25	0.00%	0.00%	0.00%	2.43%
Baleares	0	0	1	12	0.00%	0.00%	0.10%	1.17%
Canarias	0	0	2	67	0.00%	0.00%	0.19%	6.51%
Cantabria	0	0	0	14	0.00%	0.00%	0.00%	1.36%
Castilla y León	0	0	3	68	0.00%	0.00%	0.29%	6.61%
Castilla-La Mancha	1	3	3	43	0.10%	0.29%	0.29%	4.18%
Cataluña	1	1	1	79	0.10%	0.10%	0.10%	7.68%
Ceuta y Melilla	0	0	1	2	0.00%	0.00%	0.10%	0.19%
Comunidad Valenciana	0	0	3	140	0.00%	0.00%	0.29%	13.61%
Extremadura	0	0	2	24	0.00%	0.00%	0.19%	2.33%
Galicia	1	0	3	96	0.10%	0.00%	0.29%	9.33%
La Rioja	0	0	0	12	0.00%	0.00%	0.00%	1.17%
Madrid	1	0	6	97	0.10%	0.00%	0.58%	9.43%
Murcia	0	0	0	58	0.00%	0.00%	0.00%	5.64%
Navarra	0	0	1	14	0.00%	0.00%	0.10%	1.36%
País Vasco	0	0	2	39	0.00%	0.00%	0.19%	3.79%

*A: Una dieta adaptada para lograr un IMC apropiado.

*B: Además de la dieta, dejar de fumar, si corresponde.

*C: Lo anterior, más ejercicio físico regular.

*D Dieta, ejercicio físico regular, dejar de fumar y tratamiento farmacológico, si es necesario.

Se realizaron análisis de subgrupos para evaluar si la historia de DA por áreas de salud están asociadas a las variables variables de modificación del estilo de vida de proporcionadas por los médicos, no se encontró asociación estadísticamente significativa ($p > 0,554$), (Tabla 45).

Tabla 27. Evaluación según la zona donde se localiza el centro de salud

Variable	Opciones	n	%	P	
Área donde se localiza el centro comercial	Una dieta adaptada para lograr un IMC apropiado.	Rural	2	0.19%	0.554
		Semi-urbano	2	0.19%	
		Urbano	2	0.19%	
	Además de la dieta, dejar de fumar, si corresponde.	Rural	1	0.10%	
		Semi-urbano	2	0.19%	
		Urbano	1	0.10%	
	Lo anterior, más ejercicio físico regular.	Rural	9	0.87%	
		Semi-urbano	9	0.87%	
		Urbano	17	1.65%	
	Dieta, ejercicio físico regular, dejar de fumar y tratamiento farmacológico, si es necesario.	Rural	170	16.52%	
		Semi-urbano	258	25.07%	
		Urbano	556	54.03%	

6. 6. 2. Análisis asociado al tratamiento farmacológico en la DA

Se realizaron análisis de subgrupos para evaluar si las respuestas relacionadas con el tratamiento farmacológico de la DA están asociadas a las variables edad (tabla 39), sexo (tabla 46), historia personal de DA (tabla 47), años de ejercicio de profesión (tabla 48), número de pacientes con DA vistos en el último mes (tabla 49), evaluación por CCAA (figura 30, tabla 50) y zona donde esta situado el centro de salud de los médicos encuestados (tabla 51). Los subgrupos se establecieron en base a las respuestas a esta pregunta (Si su paciente tiene DA, ¿Cuál es el tratamiento?. Los subgrupos se establecieron en base a las respuestas a esta pregunta. Los subgrupos se establecieron en base a las respuestas a esta pregunta. Solo un médico respondió la tercera opción ("estatina y ácido nicotínico"), por lo tanto, la prueba estadística no se aplicó para cada una de las variables evaluadas.

Tabla 28. Evaluación según la edad de los médicos

V	Opciones	M	SD	95% CI	Md	Min	Max	n
Edad	Estatina + fibrato desde el principio.	53	7.77	52,84-53,98	56	30	69	720
	Estatinas en dosis altas y una vez que se alcanza el cLDL, se evalúa otro medicamento.	53	7.91	52,50-54,72	56	30	66	197
	Estatina y ácido nicotínico.	61	--	--	--	61	61	1
	Empezar con fibrato y valorar estatina si no se consiguen objetivos.	53	7.73	52,25-55,16		33	64	111

M: Media; SD: Desviación Estándar; 95%IC: Intervalo de Confianza al 95%; Md: Mediana; Min: mínimo; Max: máximo; n: tamaño muestral; p: significación estadística. V: variable

Tabla 29. Evaluación según sexo de los médicos

Variable	Opciones	n	Porcentaje	
Sexo	Estatina + fibrato desde el principio.	Hombres	480	46.65%
		Mujeres	240	23.32%
	Estatinas en dosis altas y una vez que se alcanza el cLDL, se evalúa otro medicamento.	Hombres	135	13.12%
		Mujeres	62	6.03%
	Estatina y ácido nicotínico.	Hombres	1	0.10%
		Mujeres	0	0.00%
	Empezar con fibrato y valorar estatina si no se consiguen objetivos.	Hombres	74	7.19%
		Mujeres	37	3.60%

n: tamaño muestral; p: significación estadística. V: variable

Tabla 30. Evaluación por historia personal de DA

Variable	Options	n	Porcentaje	
Historia personal de DA	Estatina + fibrato desde el principio.	No	615	59.77%
		Sí	105	10.20%
	Dosis altas de estatinas y una vez alcanzados objetivos de cLDL, valorar otro fármaco.	No	169	16.42%
		Sí	28	2.72%
	Estatina y ácido nicotínico.	No	0	0.00%
		Sí	1	0.10%
	Empezar con un fibrato y valorar estatina si no se consiguen objetivos.	No	98	9.52%
		Sí	13	1.26%

n: tamaño muestral; p: significación estadística. V: variable

Tabla 31. Valoración por número de años ejerciendo la profesión

V	Opciones	M	SD	95% CI	Md	Min	Max	n
Años ejerciendo la profesión	Estatina + fibrato desde el principio.	26.28	8.34	25.67-26.89	28	5	41	720
	Dosis altas de estatinas y una vez alcanzados objetivos de cLDL, valorar otro fármaco.	26.97	8.26	25.81-28.13	29	6	46	197
	Estatina y ácido nicotínico.	34.00	--	--	34	34	34	1
	Empezar con un fibrato y valorar estatina si no se consiguen objetivos.	27.41	8.02	25.91-28.92	30	8	40	111

M: Media; SD: Desviación Estándar; 95%IC: Intervalo de Confianza al 95%; Md: Mediana; Min: mínimo; Max: máximo; n: tamaño muestral; p: significación estadística. V: variable

Tabla 32. Valoración por el número de pacientes vistos por año

Variable	Opciones	M	SD	95% CI	Md	Min.	Max.	N
Número de pacientes con DA vistos por año	Estatina y fibrato desde el principio	76	85	70.16-82.64	50	2	750	720
	Dosis altas de estatina y cuando se consigan objetivos cLDL valorar otro fármaco	75	90	62.55-87.75	45	1	600	197
	Estatina y ácido nicotínico	200	--	--	200	200	200	1
	Empezar con fibrato y valorar estatina si no se consiguen objetivos.	82	116	60.23-103.97	40	2	800	111

M: Media; SD: Desviación Estándar; 95%IC: Intervalo de Confianza al 95%; Md: Mediana; Min: mínimo; Max: máximo; n: tamaño muestral; p: significación estadística. V: variable

Figura 30. Valoración por Comunidad Autónoma

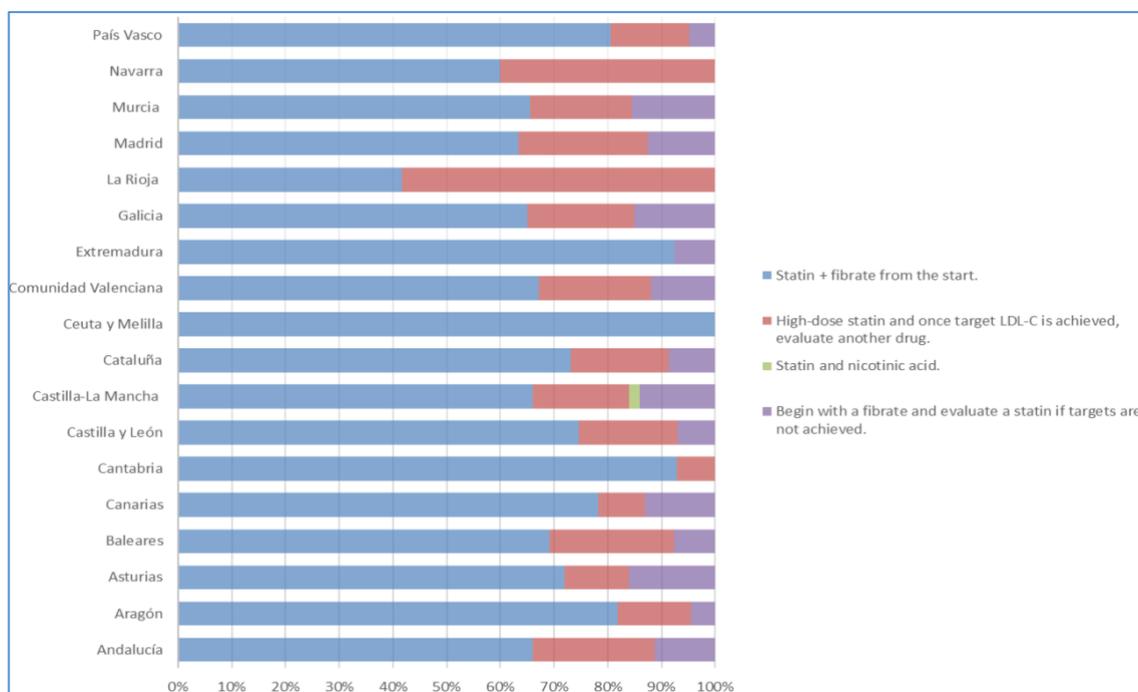


Tabla 33. Valoración por CCAA

Comunidad Autónoma	Opciones* (n)					Opciones* (%)			
	A	B	C	D	Tot al	A	B	C	D
Andalucía	105	36	0	18	159	10.20%	3.50%	0.00%	1.75%
Aragón	36	6	0	2	44	3.50%	0.58%	0.00%	0.19%
Asturias	18	3	0	4	25	1.75%	0.29%	0.00%	0.39%
Baleares	9	3	0	1	13	0.87%	0.29%	0.00%	0.10%
Canarias	54	6	0	9	69	5.25%	0.58%	0.00%	0.87%
Cantabria	13	1	0	0	14	1.26%	0.10%	0.00%	0.00%
Castilla y León	53	13	0	5	71	5.15%	1.26%	0.00%	0.49%
Castilla-La Mancha	33	9	1	7	50	3.21%	0.87%	0.10%	0.68%
Cataluña	60	15	0	7	82	5.83%	1.46%	0.00%	0.68%
Ceuta y Melilla	3	0	0	0	3	0.29%	0.00%	0.00%	0.00%
Comunidad Valenciana	96	30	0	17	143	9.33%	2.92%	0.00%	1.65%
Extremadura	24	0	0	2	26	2.33%	0.00%	0.00%	0.19%
Galicia	65	20	0	15	100	6.32%	1.94%	0.00%	1.46%
La Rioja	5	7	0	0	12	0.49%	0.68%	0.00%	0.00%
Madrid	66	25	0	13	104	6.41%	2.43%	0.00%	1.26%
Murcia	38	11	0	9	58	3.69%	1.07%	0.00%	0.87%
Navarra	9	6	0	0	15	0.87%	0.58%	0.00%	0.00%
País Vasco	33	6	0	2	41	3.21%	0.58%	0.00%	0.19%

- *A: Estatin + fibrato desde el principio.
- *B: Dosis altas de estatinas y una vez que se consigan objetivos de LDL-C, evaluar otro fármaco.
- *C: Estatina y ácido nicotínico.
- *D: Empezar con un fibrato y valorar estatna si no se consiguen objetivos.

Tabla 34. Valoración por la zona donde se localiza el centro de salud

Variable	Opciones	n	Porcentaje	
Área donde se localiza el centro de salud	Estatina + fibrato desde el principio.	Rural	121	11.76%
		Semi-urbano	190	18.46%
		Urbano	409	39.75%
	Dosis alta de estatinas y una vez conseguidos objetivos cLDL, valorar otro fármaco.	Rural	48	4.66%
		Semi-urbano	44	4.28%
		Urbano	105	10.20%
	Estatina y ácido nicotínico.	Rural	0	0.00%
		Semi-urbano	1	0.10%
		Urbano	0	0.00%
	Empezar ccon un fibrato y valorar una estatina si no se consiguen objetivos.	Rural	13	1.26%
		Semi-urbano	36	3.50%
		Urbano	62	6.03%

n: tamaño muestral; p: significación estadística. V: variable

6. 6. 3. Análisis de afirmaciones no consideradas correctas en el tratamiento de la DA

Se realizaron análisis de subgrupos para evaluar si las respuestas No consideradas correctas en relación con el tratamiento farmacológico de la DA están asociadas a las variables edad (tabla 53), sexo (tabla 54), historia personal de DA (tabla 55), años de ejercicio de profesión (tabla 56), número de pacientes con DA vistos en el último mes (tabla 57), evaluación por CCAA (figura 31, tabla 58) y zona donde esta situado el centro de salud de los médicos encuestados (tabla 59). Los subgrupos se establecieron en base a las respuestas a esta pregunta (¿Cuál de las siguientes afirmaciones NO considera correctas?). Los subgrupos se establecieron en base a las respuestas a esta pregunta. No se pudo establecer ninguna relación entre las variables y las respuestas.

Tabla 35. Valoración por edad de los médicos

V	Opciones	M	SD	95% CI	Md	Min	Max	n	P
Edad	El control del perfil lipídico global en pacientes con DA con bastante frecuencia requiere un tratamiento combinado hipolipemiante	53.29	8.49	51,31-55,27	56	31	66	73	0.607
	El fenofibrato es el fármaco de elección para la combinación con estatinas.	54.36	7.36	52,73-56,99	56	32	65	81	
	Gemfibrozilo es el fármaco con menor potencial de interacción cuando se usa en combinación con estatinas.	53.46	7.72	52,93-53,99	56	30	67	833	
	Los fibratos son el tratamiento de elección para tratar la hipertrigliceridemia.	52.67	8.69	49,96-55,38	54	30	69	42	

M: Media; SD: Desviación Estándar; 95%IC: Intervalo de Confianza al 95%; Md: Mediana; Min: mínimo; Max: máximo; n: tamaño muestral; p: significación estadística. V: variable

Tabla 36. Valoración por sexo de los médicos

Variable	Opciones		n	%	p
Sexo	El control del perfil lipídico global en pacientes con DA con bastante frecuencia requiere un tratamiento combinado hipolipemiante	Hombres	51	4.96%	0.724
		Mujeres	22	2.14%	
	El fenofibrato es el fármaco de elección para la combinación con estatinas.	Hombres	55	5.34%	
		Mujeres	26	2.53%	
	Gemfibrozilo es el fármaco con menor potencial de interacción cuando se usa en combinación con estatinas.	Hombres	553	53.74%	
		Mujeres	280	27.21%	
	Los fibratos son el tratamiento de elección para tratar la hipertrigliceridemia.	Hombres	31	3.01%	
		Mujeres	11	1.07%	

n: tamaño muestral; p: significación estadística. V: variable

Tabla 37. Valoración por historia personal de DA

Variable	Opciones	n	%	p	
Historia personal de DA	El control del perfil lipídico global en pacientes con DA con bastante frecuencia requiere un tratamiento combinado hipolipemiente	No	61	5.93%	0.572
		Sí	12	1.17%	
	El fenofibrato es el fármaco de elección para la combinación con estatinas.	No	67	6.51%	
		Sí	14	1.36%	
	Gemfibrozilo es el fármaco con menor potencial de interacción cuando se usa en combinación con estatinas.	No	720	69.97%	
		Sí	113	10.98%	
	Los fibratos son el tratamiento de elección para tratar la hipertrigliceridemia.	No	34	3.30%	
		Sí	8	0.78%	

n: tamaño muestral; p: significación estadística. V: variable

Tabla 38. Evaluación por el número de años que practican la profesión los médicos

Variable	Opciones	M	DS	95% CI	Md	Min	Max	n	P
Años practicando la profesión	El control del perfil lipídico global en pacientes con DA con bastante frecuencia requiere un tratamiento combinado hipolipemiente	26.4	9	24,31-28,57	30	6	40	73	0.457
	El fenofibrato es el fármaco de elección para la combinación con estatinas.	27.8	7.83	26,07-29,53	30	8	40	81	
	Gemfibrozilo es el fármaco con menor potencial de interacción cuando se usa en combinación con estatinas.	26.4	8	25,91-27,03	28	5	46	833	
	Los fibratos son el tratamiento de elección para tratar la hipertrigliceridemia.	25.7	8.74	22,97-28,41	25	7	40	42	

M: Media; SD: Desviación Estándar; 95%IC: Intervalo de Confianza al 95%; Md: Mediana; Min: mínimo; Max: máximo; n: tamaño muestral; p: significación estadística. V: variable

Tabla 39. Número de pacientes con DA vistos por mes

Variable	Opciones	M	SD	95% CI	Md	Min	Max	n	p
Número de pacientes con DA vistos por mes	El control del perfil lipídico global en pacientes con DA con bastante frecuencia requiere un tratamiento combinado hipolipemiante	74	78	56,07-92,59	40	3	350	73	0.708
	El fenofibrato es el fármaco de elección para la combinación con estatinas.	74	71	58,51-90,05	50	8	400	81	
	Gemfibrozilo es el fármaco con menor potencial de interacción cuando se usa en combinación con estatinas.	77	91	71,06-83,51	50	1	800	833	
	Los fibratos son el tratamiento de elección para tratar la hipertrigliceridemia.	79	109	44,91-112,76	40	2	500	42	

M: Media; SD: Desviación Estándar; 95%IC: Intervalo de Confianza al 95%; Md: Mediana; Min: mínimo; Max: máximo; n: tamaño muestral; p: significación estadística. V: variable

Figura 31. Valoración por CCAA



Tabla 40. Evaluación por CCAA

Comunidad Autónoma	Opciones* (n)				Opciones* (%)			
	A	B	C	D	A	B	C	D
Andalucía	9	10	133	7	0.87%	0.97%	12.93%	0.68%
Aragón	3	5	32	4	0.29%	0.49%	3.11%	0.39%
Asturias	2	1	20	2	0.19%	0.10%	1.94%	0.19%
Baleares	1	0	12	0	0.10%	0.00%	1.17%	0.00%
Canarias	7	5	55	2	0.68%	0.49%	5.34%	0.19%
Cantabria	1	2	11	0	0.10%	0.19%	1.07%	0.00%
Castilla y León	1	7	61	2	0.10%	0.68%	5.93%	0.19%
Castilla-La Mancha	5	6	35	4	0.49%	0.58%	3.40%	0.39%
Cataluña	7	7	65	3	0.68%	0.68%	6.32%	0.29%
Ceuta y Melilla	0	0	3	0	0.00%	0.00%	0.29%	0.00%
Comunidad Valenciana	8	11	118	6	0.78%	1.07%	11.47%	0.58%
Extremadura	5	1	20	0	0.49%	0.10%	1.94%	0.00%
Galicia	8	9	81	2	0.78%	0.87%	7.87%	0.19%
La Rioja	1	2	9	0	0.10%	0.19%	0.87%	0.00%
Madrid	6	7	85	6	0.58%	0.68%	8.26%	0.58%
Murcia	5	4	48	1	0.49%	0.39%	4.66%	0.10%
Navarra	0	1	12	2	0.00%	0.10%	1.17%	0.19%
País Vasco	4	3	33	1	0.39%	0.29%	3.21%	0.10%

*A: El control general del perfil lipídico en pacientes con EA con bastante frecuencia necesita un tratamiento combinado hipolipemiante.

*B: El fenofibrato es el fármaco de elección para la combinación con estatinas.

*C: Gemfibrozil es el fármaco con menor potencial de interacciones cuando se usa en combinación con estatinas.

*D: Los fibratos son el tratamiento de elección para tratar la hipertrigliceridemia.

Tabla 41. Evaluación por zonas donde se encuentra el centro de salud

Variable	Opciones	n	Porcentaje	p	
Lugar donde se centro de salud está situado	El control del perfil lipídico global en pacientes con EA con bastante frecuencia requiere un tratamiento combinado hipolipemiente	Rural	14	1.36%	0.475
		Semi-urbano	14	1.36%	
		Urbano	45	4.37%	
	El fenofibrato es el fármaco de elección para la combinación con estatinas.	Rural	13	1.26%	
		Semi-urbano	24	2.33%	
		Urbano	44	4.28%	
	Gemfibrozilo es el fármaco con menor potencial de interacciones cuando se usa en combinación con estatinas.	Rural	148	14.38%	
		Semi-urbano	217	21.09%	
		Urbano	468	45.48%	
	Los fibratos son el tratamiento de elección para tratar la hipertrigliceridemia.	Rural	7	0.68%	
		Semi-urbano	16	1.55%	
		Urbano	19	1.85%	

n: tamaño muestral; p: significación estadística.

7. DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio muestran que el 96,99% de los médicos afirmaron que la DA es un factor determinante para el RCV, incluso con cLDL en objetivos. El 88,43% evaluaron el RCV residual en su práctica clínica, aunque solamente lo hicieron el 27,89% en prevención secundaria. La mayoría utilizaron como objetivo de control el cLDL (55,49%) frente al c-no-HDL (20,02%) en la DA. El 82,22% utilizó para el diagnóstico de DA el CT, TG, cLDL, cHDL y c-no-HDL. Los Índices aterogénicos más utilizados fueron el CT/cHDL (53,06%) y cLDL/cHDL (49,56%), considerándolas útiles/muy útiles (86,30% y 85,04%, respectivamente), solamente el 28,08% empleó el índice TG/cHDL, considerándolo útil/muy útil el 69,29%, en una muestra de médicos de AP de toda España, la mayoría hombres (67,06%) con una edad media de 53 años (DE: 7,78) y una experiencia media de 25 años (DE: 8,29), que trabajan mayoritariamente en el ámbito urbano y semiurbano y, con menor frecuencia en el ámbito rural, de todas las Comunidades Autónomas que respondieron a nuestro cuestionario electrónico voluntariamente una vez incluidos en el estudio.

7. 1. Características sociodemográficas de los médicos

El estudio presentado se realizó para reflejar y describir el manejo de la dislipemia aterogénica en la práctica clínica habitual. Saber cómo se aborda en el campo de la Atención Primaria puede proporcionar información clave para resaltar qué puntos requieren fortalecimiento para optimizar el manejo de la enfermedad.

El estudio se ha centrado en los médicos de atención primaria, ya que representan la puerta de entrada al sistema sanitaria y el primer nivel asistencial de atención médica y, por lo tanto, son actores clave en la detección temprana de la enfermedad. Los participantes incluyeron médicos que practicaban en áreas rurales, semiurbanas y urbanas de todas las comunidades autónomas españolas. Cabe señalar que la experiencia profesional de los participantes excedió un promedio de 25 años (DE: 8,29), por lo que presumiblemente están familiarizados con el manejo de estos pacientes. No se pudo obtener una conclusión con respecto al número de pacientes con DA visto por mes debido a la heterogenicidad en las respuestas.

7. 2. Definición de riesgo cardiovascular residual y dislipemia

Los resultados de este estudio revelaron que los profesionales de la salud tienen acceso a recomendaciones generales asociadas con el manejo de la DA. Como era de esperar, son conscientes del riesgo de que la DA implique la salud del paciente, ya que está asociada con un alto riesgo cardiovascular y un riesgo residual de origen lipídico. La mayor motivación para evaluar específicamente a los pacientes con DA es su elevado riesgo cardiovascular.

El 76.68% respondieron que las principales características de la DA son: cHDL bajo, TG elevados y partículas elevadas pequeñas y densas de cLDL. El 93% de los médicos consideraron que los tres fenotipos: enfermedad coronaria temprana, síndrome metabólico y DM2 están asociados con la DA.

El 63,56% afirmó que el riesgo residual de origen lipídico es el riesgo que persiste después de tratar al paciente con estatinas y lograr los objetivos de cLDL. El 96,02% respondió que este riesgo residual se debe a la DA. El factor más determinante para la evaluación de la DA en la práctica clínica habitual fue el riesgo cardiovascular aumentado que confiere la DA para el 87,56% por los médicos de atención primaria. El 88,43% evaluó el riesgo cardiovascular residual en su práctica clínica, sin embargo, solo el 27,89% lo evaluó en prevención secundaria.

La DA tiene una gran importancia al estar asociada a diferentes patologías que en la población general son actualmente muy prevalentes y representan un alto riesgo cardiovascular (RCV), como el sobrepeso (37%), la obesidad (17%), la diabetes (14%) y el síndrome metabólico (30%)¹⁴⁹. Además, la DA es por sí misma un indicador de alto RCV en los sujetos con diabetes y Síndrome metabólico (SM). En este sentido, se asocia con un mayor riesgo de isquemia miocárdica o enfermedad coronaria angiográfica silentes en pacientes con diabetes tipo 2 y niveles de cLDL < 130 mg/dl¹⁵⁰. También suele estar presente en la enfermedad renal crónica (ERC), pacientes con ECV establecida y en la hiperlipemia familiar combinada. En este estudio, el 93% de los médicos conocían el fenotipo más frecuentemente asociado a la DA, si bien el 7% lo asociaba a una sola enfermedad.

7. 3. Variables utilizadas para diagnosticar pacientes con DA

La mayoría de los médicos (82.22%) consideraron que para el diagnóstico de la DA es esencial conocer los siguientes componentes del perfil lipídico: CT, TG, cHDL, cLDL y c-no-HDL.

Cuando se trata de detectar y diagnosticar la enfermedad, la mayoría de los profesionales coincidieron con las recomendaciones publicadas en las GPC3^{6,33}. Las pautas recomiendan la detección o detección oportunista para hombres ≥ 40 años, mujeres ≥ 50 años y en pacientes con enfermedades que predisponen a la DA. En estos pacientes, es aconsejable realizar un perfil lipídico completo y calcular el c-no-HDL⁶. En línea con estas recomendaciones, la mayoría de los participantes consideró que una evaluación completa del perfil de lípidos era esencial para evaluar la DA en un paciente, mediante CT, TG, cHDL, cLDL y c-no-HDL. Si bien la proporción es baja, debe destacarse que 3.69% de los participantes ($n = 38$) indicaron que no tenían acceso para solicitar CT fraccionado en su centro de salud. Estos médicos ejercieron su profesión en 11 comunidades autónomas diferentes, lo que demuestra que esta limitación para acceder a un diagnóstico o detección temprana de la enfermedad no se limita a ninguna área geográfica en particular.

En España, el consenso sobre DA recomienda para el diagnóstico de la DA y las guías ESAC/EAS una *detección oportunista* de casos en aquellos fenotipos que predisponen a la DA^{6,33}: TG elevados, pacientes con ECV, diabéticos tipo 2, síndrome metabólico, obesidad visceral, insuficiencia renal crónica y en hiperlipemia familiar combinada. En estos grupos de pacientes se recomienda realizar un perfil lipídico completo (Colesterol total, TG, cHDL, cLDL).

Para la *confirmación diagnóstica* es necesario disponer, al menos, de dos determinaciones del perfil lipídico completo separadas por un intervalo superior a una semana e inferior a los tres meses, y realizar una tercera determinación cuando las diferencias existentes sean superiores a un 25% para el colesterol total o a un 65% para los TG usando siempre la media aritmética de las dos muestras, cuya diferencia sea inferior a la indicada. Adicionalmente se realizará el cálculo del c-no-HDL, índice TG/cHDL e índice CT/cHDL¹⁵¹ en el ámbito de la atención primaria, siendo necesario

derivar a las unidades de lípidos aquellos casos en los que se requieran determinaciones más complejas, como apolipoproteínas A, B, C y E u otras pruebas más específicas.

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto el bajo grado de utilización de los índices aterogénicos en general, siendo los más usados en la práctica clínica el CT/cHDL (23,71%), el cLDL/cHDL (21%), seguidos del índice TG/cHDL, cuando en el manejo adecuado de la DA los índices más empleandos deben ser el CT/cHDL y especialmente el índice TG/cHDL, que cuando es superior a 2 en estos pacientes pone de manifiesto de una forma indirecta una alta proporción de LDL pequeñas y densas y se debería de solicitar y usar de forma rutinaria en los pacientes con DA.

Los resultados. De este estudio ponen de manifiesto, de forma general, que aunque los profesionales de atención primaria conocen perfectamente las recomendaciones de las guías, continúa existiendo un alto grado de infradiagnóstico que se observa en España y en otros países. En la población española la prevalencia de DA es elevada, pasado del el 3% (ENRICA)¹⁵², 6% en población laboral (ICARIA)¹⁵³, 10% en Atención Primaria (ENRICA)¹⁵², 14,8% en las consultas de atención primaria (IBERIAN)¹⁵⁴ al 18% en Unidades de Lípidos (EDICONDIS-ULISEA)¹⁵⁵, mientras que a nivel europeo se sitúa es del 20% y el 55% está sin tratar (EURICA)¹⁵⁶. Estando presente en el 34% de los diabéticos, el 21% de los pacientes de alto riesgo con cLDL controlado, y entre el 21 y el 34% de los pacientes con antecedentes de enfermedad vascular de alguna localización (coronaria, cerebral o arterial periférica)¹⁵⁷. Estos datos ponen de manifiesto que los profesionales de atención primaria deben implicarse de una manera decidida para mejorar el grado de detección y diagnóstico de la DA usando las fracciones lipídicas y los índices aterogénicos más adecuados: perfil lipídico completo y cálculo del c-no-HDL, índice TG/cHDL e índice CT/cHDL.

7. 4. Objetivos de control en la DA

Uno de los resultados más sorprendentes de este estudio, es el alto grado de confusión que tienen los médicos de atención primaria en cuanto a los objetivos de control. En un pacientes con síndrome metabólico, sóloamente la mitad de ellos

(55.49%) manifiestan que el cLDL es el objetivo primario de control, una quinta parte (20%) indican que es el c-no-HDL, el 15,5% los TG y el 9,9% el cHDL. Estos datos ponen de manifiesto nuevamente, que aunque los médicos conocen bien las guías, luego no las aplican de forma correcta. También pone de manifiesto la heterogeneidad en el empleo de objetivos en estos pacientes.

El cLDL se utiliza en la práctica clínica como objetivo primario de control lipídico y como predictor de ECV. El c-no-HDL (Colesterol total-cHDL) engloba todas las partículas aterogénicas (VLDL, remanentes de quilomicrones, IDL, LDL y partículas LDL pequeñas y densas), nos da información de la concentración total de lípidos aterogénicos, considerándose en actualidad mejor predictor de ECV que el cLDL y mejor objetivo de control lipídico, especialmente en presencia de triglicéridos elevados y DA.

En los pacientes con DA el principal predictor de riesgo y por ello, el objetivo primario de control es el c-no-HDL. La evaluación c-no-HDL se recomienda para la evaluación de riesgos, diagnóstico y tratamiento, particularmente en personas con niveles altos de TG, DM, obesidad o niveles muy bajos de cLDL^{3, 6, 33, 158}.

La Apo B es la apolipoproteína que se une a las lipoproteínas que transportan partículas de lípidos más aterogénicas. Como cada lipoproteína contiene una molécula de Apo B, su concentración expresa el número de lipopartículas aterogénicas, dándonos la misma información que nos ofrece el cálculo de col no-HDL, pero a un mayor coste. La Apo B se considera un mejor predictor de ECV que el cLDL y se puede usar como una alternativa a este, si está disponible, como la medida principal para la detección, el diagnóstico y el tratamiento, y puede preferirse a los de c-No HDL en personas con niveles altos de TG, DM, obesidad o muy bajos niveles de cLDL^{3, 6, 33, 158} sin embargo, en atención primaria, no se hace de forma rutinaria y al poder calcular el c-no-HDL de forma simple, se ha recomendado el c-no-HDL como objetivo terapéutico en los individuos con DA y, se ha sugerido que podría ser un marcador vicario en la práctica clínica de la concentración sérica de Apo B.

En base a todo lo anterior, *debemos considerar que en los pacientes con DA el principal predictor de riesgo y por ello, el objetivo primario de control es el c-no-HDL*. El cálculo del c-no-HDL se establece como objetivo para cada nivel de RCV. Sus valores se han establecido como los del objetivo de cLDL más 30 mg/dl^{6, 33, 158}. En consecuencia, el objetivo de c-no-HDL y apoB serán: en moderado RCV < 130 mg/dl y < 100 mg/dl, respectivamente; en alto RCV < 100 mg/dl y < 80 mg/dl, respectivamente y en muy alto RCV < 85 mg/dl y < 65 mg/dl, respectivamente^{6, 33, 158}.

Los objetivos de control secundarios son los TG y cHDL: la hipertrigliceridemia es un factor independiente de RCV y se consideran concentraciones óptimas las de TG < 150 mg/dl. **Error! Bookmark not defined.** Por tanto, el objetivo terapéutico, aunque no ha sido claramente establecido, puede considerarse < 150 mg/dl ya que indica un riesgo más bajo y niveles más altos indican la necesidad de buscar otros factores de riesgo^{158, 158, 159}. Las concentraciones plasmáticas de cHDL < 40 mg/dl en hombres y < 45 mg/dl en mujeres son también consideradas como un factor independiente de RCV y, en consecuencia, sería deseable tener cifras superiores a las mencionadas, aunque las guías ESC/EAS más recientes no las consideran objetivos terapéuticos³³.

7. 5. Tratamiento de la DA

El enfoque de tratamiento general para controlar la DA reportado por los participantes coincide principalmente con los algoritmos terapéuticos publicados hasta la fecha. Por lo tanto, la mayoría de las pautas consideran que los cambios en el estilo de vida son una estrategia clave en el tratamiento de la DA⁵, y los participantes también lo consideraron así.

Con respecto al enfoque farmacológico, las guías recomiendan que los medicamentos de primera elección sean las estatinas, aunque no siempre pueden reducir todos los casos de riesgo asociado con DA^{6, 67, 160}. Si el paciente con DA no logra el objetivo del tratamiento con estatinas, se debe agregar un fibrato y el fenofibrato es el fármaco de elección^{5, 161}. La terapia triple que agrega ácido nicotínico a veces puede ser necesaria (aunque sus efectos adversos frecuentes limitan su uso)⁵ y en el momento en que se realizó el estudio no se comercializaba y

solo podía obtenerse como una preparación de farmacia. Si bien se ha publicado que el gembrozil es el fibrato con mayor potencial de interacciones y su asociación con las estatinas está contraindicada⁵, alrededor del 20% de los participantes indicaron que están total o parcialmente de acuerdo (16.23% y 2.92%, respectivamente) de que es adecuado para asociar con estatinas, cuando no se debe asociar nunca por estar contraindicado.

En particular, en el enfoque de tratamiento y el seguimiento de los pacientes es importante distinguir el perfil clínico de cada uno de ellos, ya que la DA está asociada con diversas enfermedades. Por lo tanto, algunas respuestas variarán en la práctica clínica cuando se trate con cada paciente de forma individual. Cabe destacar que en los pacientes obesos la mayoría indica modificaciones en el estilo de vida a la vez que evalúan el tratamiento farmacológico.

En cuanto al uso de estatinas, un 40% está de acuerdo en que eliminan todo el riesgo cardiovascular residual si se logran los objetivos de control de cLDL, frente al 24% que está en desacuerdo, cuando todos los estudios realizados con estatinas han puesto de manifiesto que las estatinas solo eliminan este riesgo entre un 25-40% de los sujetos tratados.

Solamente el 42,47% saben que la pravastatina no se metaboliza por el citocromo 450 y que puede usarse en pacientes que reciben otros medicamentos. Cuando la mayoría de los médicos debería saber que la pravastatina es una estatina limpia, que no se metaboliza por el citocromo 450 con bajo potencial de interacciones farmacológicas¹⁶².

Dos tercios de los médicos (63,2%) están completamente de acuerdo en que el riesgo residual asociado a altos niveles de TG y bajos niveles de cHDL no se eliminan con estatinas solas, siendo muy alto el porcentaje de pacientes que no tiene un acuerdo en este concepto tan importante para el tratamiento de la DA, el riesgo residual lipídico es el que persiste después del tratamiento con estatinas y se reduce agregando fibratos a las estatinas. En este estudio, esta conducta la realizan el 62% de los médicos encuestados, cuando deberían ser la mayoría. Los fibratos han

demostrado beneficio en estudios de prevención primaria, secundaria y en población diabética, fundamentalmente en los subgrupos con dislipemia aterogénica o alguno de sus componentes, con reducción del 28-30% de los episodios cardiovasculares^{163, 164}.

Es de sobra conocido que el cHDL no es diana terapéutica al carecer de fármacos eficaces para elevarlo de forma eficiente³³. En este estudio, los médicos informaron que el tratamiento más apropiado para controlar el cHDL bajo son los fibratos, estatinas o omega-3. El 67.74% de los médicos informaron que los fibratos son útiles o muy útiles, el 65.21% respondieron que omega-3 es útil o muy útil, y 64.53% informaron que las estatinas son útiles o muy útil. Si bien, la elevación real está entre el 10-12%.

La mayoría de los médicos estuvieron de acuerdo con las siguientes afirmaciones: a) el control general del perfil lipídico en un paciente con DA generalmente necesita un tratamiento hipolipemiante combinado, b) la administración de fibratos a pacientes con DM2 reduce las complicaciones macrovasculares y microvasculares si ya están presentes y c) el estudio ACCORD mostró que el tratamiento de la DA en pacientes con DMT2 confería un beneficio en la prevención cardiovascular^{14, 165}.

Casi el 70% de los médicos informaron que los pacientes con DA deberían tratarse con una estatina más un fibrato desde el principio. Alrededor del 75% informó que el fenofibrato es el fibrato más apropiado para combinarse con estatinas, mientras que el 80% de los médicos no estuvo de acuerdo con la siguiente afirmación: gemfibrozil es el fármaco con menos potencial de interacciones cuando se usa en combinación con estatinas, cuando deberían estar de acuerdo con esta afirmación todos los médicos encuestados¹⁶⁶.

Como ya se había puesto de manifiesto en el estudio DAT-AP realizado con médicos de atención primaria en España en el años 2015, aunque los participantes del estudio mostraron un buen conocimiento del tema, la alta prevalencia de esta enfermedad requiere un esfuerzo adicional para optimizar la detección y el tratamiento, con la

implementación de intervenciones de estilo de vida apropiadas y la prescripción del mejor tratamiento en la DA¹⁶⁷.

7. 6. Limitaciones del estudio

Este estudio tiene algunas de las limitaciones inherentes al diseño observacional, incluida su susceptibilidad al sesgo y la confusión, su incapacidad para definir la causalidad. Dado que este estudio se basa en un cuestionario electrónico, los participantes podrían malinterpretar algunas preguntas, por lo que debe haber precaución en la interpretación de los resultados. Además, la extrapolación de los resultados debe realizarse con precaución, ya que los participantes pueden no representar toda la configuración de Atención Primaria.

El cuestionario no ha podido abordar todos los aspectos relacionados con el manejo y control de la enfermedad debido a su complejidad. No se incluyeron preguntas sobre los criterios para derivar pacientes con DA a unidades especializadas. Tampoco se han registrado datos sobre el manejo de la adherencia al tratamiento o el cumplimiento del tratamiento, que es una de las claves para lograr un control óptimo de los lípidos⁶.

Aunque se trata de un estudio transversal a nivel nacional, se necesitan más estudios para conocer el impacto real de la DA en la población española y el papel de los médicos de atención primaria para mejorar la detección, el diagnóstico y mejorar el tratamiento en estos pacientes.

A pesar de la publicación de las guías y recomendaciones de práctica clínica^{6, 33, 67}, la conciencia de los profesionales de la salud debe continuar aumentando en cuanto a la importancia de la detección temprana y el control óptimo de la enfermedad para limitar su riesgo cardiovascular. Asimismo, es necesario un mayor número de estudios observacionales que indiquen si existen discrepancias entre las recomendaciones publicadas y la práctica clínica diaria de los profesionales.

7.7. Fortalezas del estudio

Los resultados de este estudio nos permiten tener una aproximación a la realidad en el manejo de la DA por los médicos de atención primaria en España y nos permiten general hipótesis de trabajo para el futuro.

Adicionalmente pone de manifiesto la heterogeneidad, el infradiagnóstico, el infracontrol y el infratratamiento por parte de los médicos que contrasta con el alto grado de conocimiento que poseen de las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica que no han trasladado a su práctica clínica habitual, lo que supone una alerta y una llamada de atención para mejorar la práctica clínica habitual en relación con el abordaje global de la dislipemia aterogénica.

7.8. Aportación / Aplicación práctica

En la actualidad, la dislipemia aterogénica es una enfermedad infradiagnosticada, infratratada e infracontrolada. La participación de los médicos de atención primaria en estos tres procesos es muy incierta y muy dispar en la población española por lo que consideramos interesante saber hasta qué grado conocen el verdadero valor de esta entidad, cómo la identifican y cómo la tratan.

Precisamente por ello, debido al elevado riesgo cardiovascular asociado a la dislipemia aterogénica, su prevalencia, y los datos que han revelado el abordaje inapropiado de la enfermedad, surge la necesidad de optimizar el control de los mismos.

Las guías de práctica clínica en dislipemia evalúan la evidencia disponible, y cuentan con recomendaciones para ayudar a los médicos en el abordaje y manejo de la enfermedad. Sin embargo, la decisión final sobre el tratamiento y seguimiento del paciente en la práctica clínica habitual, debe tomarse considerando las preferencias y características del paciente. Por ello, conocer el manejo del paciente en la práctica clínica habitual desde el punto de vista del médico de Atención Primaria, puede proporcionar información clave para mejorar la detección precoz, valoración

diagnóstica, abordaje terapéutico y seguimiento clínico de los pacientes con dislipemia aterogénica en el sistema asistencial sanitario español.

En definitiva, los resultados de este estudio nos permiten tener una aproximación a la realidad en el manejo de la dislipemia aterogénica por los médicos de atención primaria en España y nos permiten generar hipótesis de trabajo para el futuro, con una importante llamada de atención para mejorar la práctica clínica habitual para su completo abordaje.

8. CONCLUSIONES

1. Los médicos de Atención Primaria que ejercen su profesión en los centros sanitarios españoles informaron que la DA se caracteriza por cHDL bajo, TG elevados y partículas elevadas pequeñas y densas de LDL.
2. El síndrome metabólico, la enfermedad coronaria temprana y la Diabetes Mellitus tipo 2 son fenotipos asociados a la DA.
3. La dislipidemia aterogénica es un factor determinante para el riesgo cardiovascular, incluso si los niveles de cLDL están en objetivos terapéuticos.
4. Los médicos evalúan la DA cuando aumenta el riesgo cardiovascular y la evaluación del riesgo cardiovascular se considera importante en su práctica clínica habitual.
5. Los Médicos de familia informaron que CT, TG, cHDL y c-no-HDL son medidas esenciales cuando se evalúa la DA.
6. Los médicos de Atención Primaria usan a menudo las proporciones de CT/cHDL y LDL/cHDL, que consideran útiles o muy útiles en la práctica clínica, con escasa utilización de TG/cHDL.
7. Los médicos de Atención Primaria consideran que el primer paso en el tratamiento de la DA debe ser la dieta, el ejercicio regular, dejar de fumar junto con el tratamiento farmacéutico, si es necesario.
8. En cuanto al tratamiento farmacológico, la mayoría de los médicos afirmaron que debería comenzar con la combinación de una estatina y un fibrato (siendo el fenofibrato el más apropiado).

9. Los médicos de atención primaria tienen acceso a las pautas y recomendaciones de las guías asociadas con el manejo de la DA, sin embargo, es necesario continuar aumentando la conciencia sobre la importancia de la detección temprana y el control óptimo de la DA para reducir el riesgo cardiovascular de los pacientes.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Núñez-Cortés J M, Pedro-Botet J, Brea-Hernando Á, Díaz-Rodríguez Á, González-Santos P, Hernández-Mijares, et al. Consenso de expertos sobre propuestas para la mejora del manejo de la dislipemia aterogénica. *Revista Española de Cardiología*. 2014; 67(1), 36-44.
2. Núñez-Cortés J M, Montoya J P B, Sala X P, Residual Risk Reduction Initiative. Dislipidemia aterogénica y riesgo residual. Estado de la cuestión en 2014. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2014; 26(6), 287-292.
3. Reiner Z, Catapano A L, De Backer G, Graham I, Taskinen M R, Wiklund O, et al. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2011; 32(14), 1769-1818.
4. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz L M, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada J M et al. Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010: el estudio ENRICA. *Revista Española de Cardiología*. 2012; 65(6), 551-558.
5. Pedro-Botet J, Millán J, Brea Á, Díaz Á, González-Santos P, Hernández-Mijares, et al. Decálogo de recomendaciones clínicas en dislipidemia aterogénica. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2014; 26(1), 38-40.
6. Millán Núñez-Cortés J, Díaz Rodríguez A , Blasco M y Pérez Escanilla F. Guía Clínica para la Detección, Diagnóstico y Tratamiento de la Dislipemia Aterogénica en Atención Primaria. 2013. Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) y Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG).
7. Singh A, Schwartzbard A, Gianos E, Berger J S, Weintraub H. What should we do about hypertriglyceridemia in coronary artery disease patients? Current treatment options in cardiovascular medicine. 2013;15(1), 104-117.
8. Manninen V, Elo M O, Frick M H, Haapa K, Heinonen O P, Heinsalmi, P et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Jama*. 1988; 260(5), 641-651.
9. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen J K, Mänttari M, Heinonen OP, Frick, M H. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation*. 1992; 85(1), 37-45.
10. Robins S J, Collins D, Wittes J T, Papademetriou V, Deedwania P C, Schaefer E J, VA-HIT Study Group. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *Jama*. 2001; 285(12), 1585-1591.

11. BIP Study Group. Secondary Prevention by Raising HDL Cholesterol and Reducing Triglycerides in Patients With Coronary Artery Disease The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation*. 2000;102(1), 21-27.
12. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, d'Emden M, Tse D, et al. Effects of fenofibrate treatment On cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome the fenofibrate intervention and event lowering in diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*. 2009; 32(3), 493-498.
13. FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366(9500), 1849-1861.
14. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 2010;362(17), 1563.
15. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2010;375(9729), 1875-1884.
16. Tenenbaum A, Fisman E Z. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11(125), 1475-2840.
17. Panel Europeo de Expertos. Versión española del Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica. Consenso sobre tratamiento farmacológico de la dislipidemia aterogénica con terapia combinada estatina-fenofibrato. *Clin Invest Arterioscl* 2016;28:87-93.
18. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni KR, Slentz CA. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 2002;347(19):1483-92.
19. Millan Núñez-Cortés J, Pedro-Botet Montoya J, Pintó Sala J. Residual Risk reduction initiative y Grupo de Trabajo sobre Dislipemia Aterogénica. Dislipemia Aterogénica y Riesgo Residual. Estado de la cuestión en 2014. *Clin Invest Arterioscl* 2014;26:287-92.
20. Liu J, Zeng FF, Liu ZM, Zhang CX, Ling WH, Chen YM. Effects of blood triglycerides on cardiovascular and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 61 prospective studies. *Lipids Health Dis* 2013;12:159.
21. Badimón JJ, Ibáñez B. Increasing high-density lipoprotein as a therapeutic target in atherothrombotic disease. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(3):323-33. Review.

22. Boullart A.C.I, de Graaf J, Stalenhoef AF. Serum triglycerides and risk of cardiovascular disease. *Biochimica Biophys Acta* 2012;1821: 867–875.
23. Assmann G, Schulte H. El estudio prospectivo Cardiovascular Münster (PROCAM): prevalencia de la hiperlipidemia en personas con hipertensión y/o diabetes mellitus y la relación a la enfermedad cardíaca coronaria. *Am Heart J* 1988;116(6):1713-24.
24. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;384(9943):626-35.
25. Murad MH, Hazem A, Coto-Yglesias F, et al. The association of hypertriglyceridemia with cardiovascular events and pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2012;12:2.
26. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2014;371:32-41.
27. Valensi P, Avignon A, Chanu B, Nguyen MT, Cosson E. Atherogenic dyslipidemia and risk of silent coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:104.
28. Pedragosa A, Merino J, Aranda JL, Galiana J, Godoy D, Panisello JM, et al. Perfil clínico de los pacientes con hipertrigliceridemia severa del Registro de Hipertrigliceridemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscler* 2013;25(1):8-15.
29. Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, Al-Rubeaan K, Amarenco P, Assmann G, et al. Residual macrovascular risk in 2013: What have we learned? *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:26.
30. Millan Nuñez-Cortes J, Mantilla T, Toro R, Millan Perez J, Mangas A. Cardiometabolic Risk Related to the Association of Hypertriglyceridemia-Low HDLc. *Current Pharmaceutical Design* 2016,22:365-371.
31. Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia. *Atheroscler Suppl.* 2002; 3: 47-51.
32. Millán J, Hernández-Mijares A, Ascaso JF, Blasco M, Brea A, Díaz A, et al, Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica Sociedad Española de Arteriosclerosis. La auténtica dimensión del colesterol-no-HDL: colesterol aterogénico. *Clin Investig Arterioscler* 2016;28:265-270.
33. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of

- Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2019;1–78.
34. Kohli A, Siddhu A, Pandey RM, Reddy KS. Relevance of the triglyceride-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio as an important lipid fraction in apparently healthy, young, and middle-aged Indian men. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(1):113-118.
 35. Tongdee P, Loyd RA, Kanoksin S, Kanjanawetang J, Winwan K, Nimkuntod P. Clinical Usefulness of Lipid Ratios to Identify Subclinical Atherosclerosis in Perimenopausal /Menopausal Women. *J Med Assoc Thai*. 2016;99 Suppl 7:S36-41.
 36. Hanak V, Muñoz J, Teague J, Stanley A, 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; 94:219-222.
 37. Maruyama C, Imamura K, Teramoto T. Assessment of LDL particle size by triglyceride/HDL-cholesterol ratio in non-diabetic, healthy subjects without prominent hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2003;10(3):186-91.
 38. Yokoyama K, Tani S, Matsuo R, Matsumoto N. Increased triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio may be associated with reduction in the low-density lipoprotein particle size: assessment of atherosclerotic cardiovascular disease risk. *Heart Vessels*. 2018.
 39. Wan K, Zhao J, Huang H, Zhang Q, Chen X, Zeng Z, Zhang L, Chen Y. The association between triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio and all-cause mortality in acute coronary syndrome after coronary revascularization. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123521.
 40. Cordero A, Andrés E, Ordóñez B, León M, Laclaustra M, Grima A, Luengo E, Moreno J, Bes M, Pascual I, Civeira F, Pocoví M, Alegría E, Casasnovas JA. Usefulness of triglycerides-to-High-Density Lipoprotein cholesterol ratio for predicting the first coronary event in men. *Am J Cardiol* 2009; 104:1393-1397.
 41. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357:1301-1310.
 42. Deng QW, Li S, Wang H, Lei L, Zhang HQ, Gu ZT, Xing FL, Yan FL. The Short-term Prognostic Value of the Triglyceride-to-high-density Lipoprotein Cholesterol Ratio in Acute Ischemic Stroke. *Aging Dis*. 2018;9(3):498-506.
 43. Kim JY, Kang HT, Lee HR, Lee YJ, Shim JY. Comparison of lipid-related ratios for prediction of chronic kidney disease stage 3 or more in Korean adults. *J Korean Med Sci*. 2012;27(12):1524-9.

44. Chang TI, Streja E, Soohoo M, Kim TW, Rhee CM, Kovesdy CP, Kashyap ML, Vaziri ND, Kalantar-Zadeh K, Moradi H. Association of Serum Triglyceride to HDL Cholesterol Ratio with All-Cause and Cardiovascular Mortality in Incident Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(4):591-602.
45. Angoorani P, Khademian M, Ejtahed HS, Heshmat R, Motlagh ME, Vafaenia M, Shafiee G, Mahdivi-Gorabi A, Qorbani M, Kelishadi R. Are non-high-density lipoprotein fractions associated with pediatric metabolic syndrome? The CASPIAN-V study. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):257.
46. Arthur FK, Adu-Frimpong M, Osei-Yeboah J, Mensah FO, Owusu L. Prediction of metabolic syndrome among postmenopausal Ghanaian women using obesity and atherogenic markers. *Lipids Health Dis*. 2012;11:101.
47. Sumner AE, Harman JL, Buxbaum SG, Miller BV 3rd, Tambay AV, Wyatt SB, Taylor HA, Rotimi CN, Sarpong DF. The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio fails to predict insulin resistance in African-American women: an analysis of Jackson Heart Study. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8(6):511-4.
48. Hadaegh F, Khalili D, Ghasemi A, Tohidi M, Sheikholeslami F, Azizi F. Triglyceride/HDL-cholesterol ratio is an independent predictor for coronary heart disease in a population of Iranian men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(6):401-8.
49. Cao X, Wang D, Zhou J, Chen Z. Comparison of lipoprotein derived indices for evaluating cardio-metabolic risk factors and subclinical organ damage in middle-aged Chinese adults. *Clin Chim Acta*. 2017;475:22-27.
50. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Aizpurúa M, Leiva Sisniegues CE, Leiva Sisniegues BC, March CE, Stavile RN, Balbín E, Reaven GM. Use of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio to identify cardiovascular disease in hypertensive subjects. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(10):724-31.
51. Cheng C, Liu Y, Sun X, Yin Z, Li H, Zhang M, Zhang D, Wang B, Ren Y, Zhao Y, Liu D, Zhou J, Liu X, Liu L, Chen X, Liu F, Zhou Q, Hu D. Dose-response association between the triglycerides: High-density lipoprotein cholesterol ratio and type 2 diabetes mellitus risk: The rural Chinese cohort study and meta-analysis. *J Diabetes*. 2018.
52. Yang SH, Du Y, Li XL, Zhang Y, Li S, Xu RX, Zhu CG, Guo YL, Wu NQ, Qing P, Gao Y, Cui CJ, Dong Q, Sun J, Li JJ. Triglyceride to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Cardiovascular Events in Diabetics With Coronary Artery Disease. *Am J Med Sci*. 2017;354(2):117-124.

53. Yeom H, Kim HC, Lee JM, Jeon Y, Suh I. Triglyceride to high density lipoprotein cholesterol ratio among adolescents is associated with adult hypertension: the Kangwha study. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):212.
54. Lind L, Ingelsson E, Ärnlöv J, Sundström J, Zethelius B, Reaven GM. Can the Plasma Concentration Ratio of Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol Identify Individuals at High Risk of Cardiovascular Disease During 40-Year Follow-Up? *Metab Syndr Relat Disord.* 2018;16(8):433-439.
55. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012; 55:88-93.
56. Valensi P, Avignon A, Sultan A, Chanu B, Nguyen MT, Cosson E. Atherogenic dyslipidemia and risk of silent coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol.* 2016; 15:104.
57. Millán Núñez-Cortes J, Pedro-Botet Montoya J, Pintó Sala J y Residual Risk reduction initiative y Grupo de Trabajo sobre dislipemia aterogénica. Dislipemia aterogénica y Riesgo Residual. Estado de la cuestión en 2014. *Clin Investig Arterioscler.* 2014; 26:287-92.
58. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono Ch, et al.- Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384: 766-81
59. Yussuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanans F. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-952.
60. Guallar-Castillón P, Pérez RF, Lopez García E, León-Muñoz LM, Aguilera MT, Graciani A et al.- Magnitud y manejo del síndrome metabólico en España en 2008-2010: Estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol* 2014; 67: 367-73.
61. Varbo A, Benn M, Nordestgaard BG.- Remnant cholesterol as a cause of ischemic heart disease: Evidence, definition, measurement, atherogenicity, high risk patients, and present and future treatment. *Pharmacol Ther* 2014; 141: 358-67.
62. Bosomworth NJ.- Approach to identifying and managing atherogenic dyslipidemia. A metabolic consequence of obesity and diabetes. *Can Fam Physician* 2013; 59: 1169-80.
63. Cabrera M, Sanchez-Chaparro MA, Valdivielso P, Quevedo-Aguado L, Catalina-Romero C, Frnandez-Labandera C, et al.- Prevalence of atherogenic

- dyslipidemia: association with risk factors and cardiovascular risk in Spanish working population. "ICARIA" study. *Atherosclerosis* 2014; 235: 562-9.
64. Carey VJ, Bishop L, Laranjo N, Harschfield BJ, Kwiat C, Sacks FM. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *Am J Cardiol* 2010; 106:757-63.
 65. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010; 375: 1634-1639
 66. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, et al. Lipoprotein ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5:757-65.
 67. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058l.
 68. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(4):585-667.
 69. J.M. Lobos Bejarano et al. Posicionamiento del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología en el tratamiento de las dislipemias. Divergencia entre las guías europea y estadounidense. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(11):913-919.
 70. Ascaso JF, Carmena R. Importancia de la dislipemia en la enfermedad cardiovascular: un punto de vista. *Clin Investig Arterioscler*. 2015; 27:301-8.
 71. Andersson C, Lyass A, Vasan RS, Massaro JM, d'Agostino RB, Robins SJ. Long-term risk of cardiovascular events across a spectrum of adverse major plasma lipid combinations in the Framingham Heart Study. *Am Heart J*. 2014; 168:878-83.
 72. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012; 307:1302-9.
 73. Puri R, Nissen SE, Shao M, Elshazly MB, Kataoka Y, Kapadia SR, et al. Non-HDL cholesterol and triglycerides: implications for coronary atheroma progression and clinical events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016; 36(11):2220-8

74. Panel Europeo de Expertos. Versión española del Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica. Consenso sobre tratamiento farmacológico de la dislipidemia aterogénica con terapia combinada estatina-fenofibrato. *Clin Investig Arteriocler.* 2016; 28:87-93.
75. Millán J, Hernández-Mijares A, Ascaso JF, Blasco M, Brea A, Díaz A, et al, Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica Sociedad Española de Arteriosclerosis. La auténtica dimensión del colesterol-no-HDL: colesterol aterogénico. *Clin Investig Arterioscler.* 2016; 28(6):265-70.
76. Lau DC, Yan H, Dhillon B. Metabolic syndrome: a marker of patients at high cardiovascular risk. *Can J Cardiol.* 2006; 22(Suppl.B):85B-90B.
77. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2016; 37:2315-81.
78. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(7):724-30.
79. National Cholesterol Education Program Expert Panel. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): final report. *Circulation.* 2002; 106:3143-421.
80. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2011; 32:1769-818.
81. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005; 366:1267-78.
82. Barter PJ, Gotto AM, LaRosa JC et al. Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357:1301-1310.
83. Miller M, Cannon CP, Murphy SA et al. PROVE-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE-IT TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:724-730.

84. Tenenbaum A, Medvedofsky D, Fisman EZ, Buby L, Matetzky S, Tanne D, et al. Cardiovascular events in patients received combined fibrate/statin treatment versus statin monotherapy: Acute Coronary Syndrome Israeli Surveys data. *PLoS One*. 2012; 7:e35298.
85. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, et al; ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362:1563-74.
86. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010; 363:233-44.
87. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study). Randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1849-1861.
88. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT, for the Lancet Physical Activity Series Working Group. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012;380: 219-29.
89. WHO. Global Recommendations on Physical activity for Health. Geneva: World Health Organization;2010.
90. Nestle M. Mediterranean diets: historical and research overview. *Am J Clin Nutr*. 1995; 61 (6 suppl):1313S-20S.
91. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279-90.
92. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle Kr, Estruch R, et al. Meta-Analysis Comparing Mediterranean to Low-Fat Diets for Modification of Cardiovascular Risk Factors. *Am J Med*. 2011;124:841-51.
93. Trichopoulos A, Bamia C, Trichopoulos D. Mediterranean diet and survival among patients with coronary heart disease in Greece. *Arch Intern Med*. 2005;165:929-35.
94. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications After Myocardial Infarction. Final Report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779-85.
95. Vardavas CI, Linardakis MK, Hatzis CM, Saris WH, Kafatos AG. Cardiovascular disease risk factors and dietary habits of farmers from Crete 45 years after

- the first description of the Mediterranean diet. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17:440-6.
96. Buckland G, González CA, Agudo A, Vilardell M, Berenguer A, Amiano P, et al. Adherence to the Mediterranean Diet and Risk of Coronary Heart Disease in the Spanish EPIC Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2009; 170:1518-29.
 97. Guallar-Castillon P, Rodriguez-Artalejo F, Tormo MJ, Sanchez MJ, Rodriguez L, Quiros JR, et al. Major dietary patterns and risk of coronary heart disease in middle-aged persons from a Mediterranean country: The EPIC-Spain cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22:192-9.
 98. Tonelli M, Lloyd A, Clement F, Conly J, Husereau D, Hemmelgarn B, et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ.* 2011; 183:E1189-20.
 99. Nordestgaard BG, Nicholls SJ, Langsted A, Ray KK, Tybjaerg-Hasen A. Advances in lipid-lowering therapy through gene-silencing technologies. *Nat Rev Cardiol.* 2018; 15(5):261-72.
 100. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP; International Steering Committee of R(3)i. Implications of the ACCORD Lipid study: perspective from the Residual Risk Reduction Initiative (R³i). *Curr Med Res Opin.* 2010; 26:1793-7.
 101. Davidson MH, Rosenson RS, Maki KC, Nicholls SJ, Ballantyne CM, Mazzone T, et al. Effects of fenofibric acid on carotid intima-media thickness in patients with mixed dyslipidemia on atorvastatin therapy: randomized, placebo-controlled study (FIRST). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34:1298-306.
 102. Kim NH, Han KH, Choi J, Lee J, Kim SG. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. *BMJ.* 2019; 366:l5125.
 103. Brea A, Millán J, Ascaso JF, Blasco M, Díaz A, González-Santos P, et al en nombre del Foro de la Dislipemia Aterogénica. Terapia con fibratos: uso racional del fenofibrato 2016. Resumen ejecutivo. *Clin Investig Arterioscler.* 2016; 30(4):188-92.
 104. ACCORD Study Group, Ginsberg HN et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1563-74.
 105. Sacks FM, et al. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363:692–694.
 106. Millán Nuñez-Cortés, et al. Riesgo Residual vascular de origen lipídico. Estrategias para el tratamiento del riesgo residual por dislipemia aterogénica. *Clin Invest Arterioscl* 2011; 23: 230-9.

107. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(24):2255-67.
108. Probstfield JL, Boden WE, Anderson T, Branch K, Kashyap M, Fleg JL, Desvigne-Nickens P, McBride R, McGovern M; AIM-HIGH Investigators. Cardiovascular outcomes during extended follow-up of the AIM-HIGH trial cohort. *J Clin Lipidol.* 2018;12(6):1413-1419.
109. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, Wallendszus K, Craig M, Jiang L, Collins R, Armitage J. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2014;371(3):203-12.
110. Kones R. Molecular sources of residual cardiovascular risk, clinical signals, and innovative solutions: relationship with subclinical disease, undertreatment, and poor adherence: implications of new evidence upon optimizing cardiovascular patient outcomes. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:617-70.
111. Albers JJ, Slee A, Fleg JL, O'Brien KD, Marcovina SM. Relationship of baseline HDL subclasses, small dense LDL and LDL triglyceride to cardiovascular events in the AIM-HIGH clinical trial. *Atherosclerosis.* 2016; 251:454-459.
112. Adherence to long term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
113. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health.* 2008; 11: 44-7.
114. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol.* 2017; 70(2): 115.e1-e64.
115. Orueta R, Toledano P, Gómez-Carracelada R. Actualización en Medicina de Familia: cumplimiento terapéutico. *Medicina de Familia-SEMERGEN.* 2008; 34(5): 235-243.
116. Piñeiro F, Gil V, Donis M, Orozco D, Pastor R, Merino J. Relación entre el cumplimiento del tratamiento farmacológico y el grado de control en pacientes con hipertensión arterial, diabetes no insulino dependiente y dislipemias. *Med Clin (Barc).* 1998; 111: 565-7.
117. Jover JL, Gil VF, Tortajada JL, Mora C, Giner C, Merino J. Efecto de la entrevista motivacional sobre la cumplimentación de la terapéutica farmacológica en pacientes con dislipemia. *Med Clin (Barc).* 2001; 116 Supl 2: 137-40.

118. Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ, López de Andrés M, Corés Proeto E, López Zamorano JM, Moreno García JP, Martín de Pablos JL, Marín Fernández J. “Cumplimiento terapéutico de las dislipemias. Ensayo sobre la eficacia de la educación sanitaria”. *Atención Primaria* 1998; 22: 79-84.
119. García Navarro MD, Orozco Beltrán D, Gil Guillén V, Carratalá Munuera C, Terol Moltó C, Merino Sánchez J. Relación entre cumplimiento farmacológico y grado de control en pacientes con hipertensión, diabetes o dislipemia. *Med Clin (Barc)* 2001; 116 (Supl 2): 141-146.
120. Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ, Motero Carrasco J, Martín de Pablos JL, Chaves González R, Losada Ruiz C, Pastoriza Vilas JC. Therapy compliance in cases of hyperlipaemia, as measured through electronic monitors. Is a reminder calendar to avoid forgetfulness effective? *Atención Primaria*. 2007; 39(12): 661-8.
121. Mainar AS, Artieda RN; Influence of substitution of brand name for generic drugs on therapeutic compliance in hypertension and dyslipidemia. *Gac Sanit*. 2010; 24: 473-82.
122. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23(8):1296-1310.
123. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2940-8.
124. Hughes DA, Bagust A, Haycox A, Walley T. Accounting for noncompliance in pharmaco-economic evaluations. *Pharmacoeconomics*. 2001; 19: 1185–97.
125. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; 333: 15-20.
126. Bitton A, Choudhry NK, Matlin OS, Swanton K, Shrank WH. The impact of medication adherence on coronary artery disease costs and outcomes: a systematic review. *Am J Med*. 2013;126(4):357.e7-357.e27.
127. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-74.
128. Márquez Contreras E. Evaluación práctica del incumplimiento. *Hipertensión* 2008; 25: 205-213.
129. Van Dulmen S, Sluijs E, Van Dijk L, De Ridder D, Heerdink R, Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Serv Res*. 2007; 7: 55.

130. Lopez-Simarro F. Inercia terapéutica. Causas y soluciones. *Hipertens riesgo vasc.* 2012; 29(Supl 1): 28-33.
131. Brughts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RGJ, de Craen AJM, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338: b2376.
132. Labarthe DR. *Epidemiology and prevention of cardiovascular diseases. A global challenge.* Gaithersburg, Md: Aspen Publishers; 1998.
133. Llisterri Caro JL, et al. Control de la hipertensión arterial y de otros factores de riesgo cardiovascular en población de alto riesgo asistida en Atención Primaria. *Estudio EVENTO. SEMERGEN* 2005; 31(2): 53-60.
134. Álvarez-Sala LA, Suárez C, Mantilla T, Franch J, Ruilope LM, Banegas JR y Barrios V. en nombre del grupo PREVENCAT. Control del riesgo cardiovascular en Atención Primaria. *Med Clin (Barc).* 2005; 124(11): 406-10.
135. Sanfélix G, Peiró S, Gosalbes V, Cervera P. Prevención secundaria de la cardiopatía isquémica en España. Una aproximación desde los estudios observacionales. *Aten Primaria.* 2006; 38(5): 250-9.
136. De Velasco JA, Cosín J, López-Sendón JL, De Teresa E, De Oya M, Sellers G, en representación del Grupo de Investigadores del Estudio PREVESE II. Nuevos datos sobre la prevención secundaria del infarto de miocardio en España. *Resultados del estudio PREVESE II. Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 801-9.
137. Vegazo O, Banegas JR, Civeira F, Serrano P, Luengo E, Mantilla T. Prevalencia de las dislipemias en consultas ambulatorias del sistema sanitario español. *Estudio Hispalipid. Med Clin (Barc)* 2006; 127: 331-334.
138. Rodríguez-Coca G, Llisterri JL, Barrios V, Alonso-Moreno FJ, Banegas JR, Lou S et al. Grado de control de la dislipemias en los pacientes españoles atendidos en atención primaria. *Estudio LIPICAP. Clin Invest Arterioescl.* 2006; 18: 226-238.
139. Tranche S, López I, Mostaza Prieto JM, Soler B, Mantilla MT, Taboada M, et al. Control de factores de riesgo coronario en prevención secundaria: estudio PRESENAP. *Med Clin (Barc).* 2006; 127(20): 765-9.
140. Sainz Ruiz C, Fierro González D, González Fernández B, Rozada Camacho T, Suárez Fernández MJ, García-Norro Herreros FJ. La práctica clínica habitual no es suficiente para controlar a los pacientes dislipidémicos. *Aten Primaria* 2005; 36 (Supl 1): 165-84.

141. Cinza Sanjurjo S, et al. Características basales y manejo clínico de los primeros 3.000 pacientes incluidos en el estudio IBERICAN (Identificación de la población española de riesgo cardiovascular y renal). *Semergen*. 2016.
142. De la Peña A, Suárez C, Cuende I, Muñoz M, Garré J, Camafort Mi, Roca B, Alcalá J. Control integral de los factores de riesgo en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular en España. Estudio CIFARC. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 44 – 49.
143. De la Peña Fernández A, Roca Villanueva B, Cuende Melero I, Calabuig Alborch JR, Montes Santiago J, Muñoz Rodríguez M, Piedracausa Selfa M, Suárez Fernández C. Efecto de una intervención global sobre el control integral de múltiples factores de riesgo en pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular. Estudio CIFARC 2. *Rev Clin Esp*. 2007; 207(3): 112-20.
144. Bertomeu V, Cordero A, Quiles J, Mazón P, Aznar J, Bueno H. Control de los factores de riesgo y tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica: registro TRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62(6): 807-11.
145. Kornelia Kotseva, David Wood, Guy De Backer, Dirk De Bacquer, Kalevi Pyörälä, Ulrich Keil, for the EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 373: 929–940.
146. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2011. Informe sobre oferta y necesidad de especialistas médicos en España. 2010-2025. Disponible en: http://www.msps.es/novedades/docs/OfYneceEspMedicos_ESP_2010_2025_03.pdf. Accedido en: Noviembre, 2019.
147. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2011. Informe sobre oferta y necesidad de especialistas médicos de atención primaria en España. 2010-2025. Disponible en: http://www.msps.es/novedades/docs/OfYneceEspMedicos_ESP_2010_2025_04.pdf. Accedido en: Noviembre, 2019.
148. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2011. Informe sobre oferta y necesidad de especialistas médicos en España. 2010-2025. Disponible en: http://www.msps.es/novedades/docs/OfYneceEspMedicos_ESP_2010_2025_05.pdf. Accedido en: Noviembre, 2019.
149. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetología*. 2012; 55:88-93.
150. Valensi P, Avignon A, Sultan A, Chanu B, Nguyen MT, Cosson E. Atherogenic dyslipidemia and risk of silent coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15:104.

151. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, et al. Lipoprotein ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag.* 2009; 5:757-65.
152. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz L M, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada J M et al. Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010: el estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65(6), 551-558.
153. Cabrera M, Sanchez-Chaparro MA, Valdivielso P, Quevedo-Aguado L, Catalina-Romero C, Frnandez-Labandera C, et al.- Prevalence of atherogenic dyslipidemia: association with risk factors and cardiovascular risk in Spanish working population. "ICARIA" study. *Atherosclerosis* 2014; 235: 562-9.
154. Cinza Sanjurjo S, Llisterri Caro JL, Barquilla García A, Polo García J, Velilla Zancada S, Rodríguez Roca GC, et al. [Description of the sample, design and methods of the study for the identification of the Spanish population at cardiovascular and renal risk (IBERIAN)]. *Semergen.* 2020;46(1):4-15.
155. Pedro-Botet J, Flores-Le Roux JA, Mostaza JM, Pintó X, de la Cruz JJ, Banegas JR; en nombre del grupo de investigadores EDICONDIS-ULISEA. Atherogenic dyslipidemia: prevalence and management in lipid clinics. *Rev Clin Esp.* 2014 Dec;214(9):491-8.
156. Halcox JP, Banegas JR, Roy C, Dallongeville J, De Backer G, Guallar E, et al. Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURIKA, a cross-sectional observational study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):160.
157. Millán Núñez-Cortes J, Pedro-Botet Montoya J, Pintó Sala J y Residual Risk reduction initiative y Grupo de Trabajo sobre dislipemia aterogénica. Dislipemia aterogénica y Riesgo Residual. Estado de la cuestión en 2014. *Clin Investig Arterioscler.* 2014; 26:287-92.
158. Pedro-Botet J, Ascaso JF, Blasco M, Brea Á, Díaz Á, Hernández-Mijares A, Pintó X, Millán J; Grupo de trabajo sobre Dislipidemia Aterogénica, Sociedad Española de Arteriosclerosis. Triglycerides, HDL cholesterol and atherogenic dyslipidaemia in the 2019 European guidelines for the management of dyslipidaemias. *Clin Investig Arterioscler.* 2020;S0214-9168(20)30004-8.
159. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2016; 37:2315-81.

160. Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano J V, Vitale GC, González-Timón B, et al. Dislipemia en población diabética tratada con estatinas. Resultados del estudio DYSIS en España. *Med Clin (Barc)*. 2013;141(10):430–6.
161. Ascaso JF, Pintó X, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea Á, Díaz A, Pedro-Botet J, et al. Dislipidemia aterogénica 2019. Documento de consenso del Grupo de Dislipidemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler*. 2020. 32(3):120-125.
162. Consenso sobre tratamiento farmacológico de la dislipidemia aterogénica con terapia combinada estatina-fenofibrato. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28(2):87–93.
163. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, et al; ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362:1563-74.
164. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP; International Steering Committee of R(3)i. Implications of the ACCORD Lipid study: perspective from the Residual Risk Reduction Initiative (R³i). *Curr Med Res Opin*. 2010; 26:1793-7.
165. Díaz Rodríguez Á, Blasco Valle M, Mantilla Morató T, Capón Alvarez J, Rodríguez de Miguel M, Rodríguez-Fortúnez P, Prada-Marcos C, Orera-Peña ML. Management of atherogenic dyslipidemia in the primary care setting in Spain. *Clin Investig Arterioscler*. 2019;31(5):203-209.
166. Pedro-Botet J, Mantilla-Morató T, Díaz-Rodríguez Á, Brea-Hernando Á, González-Santos P, Hernández-Mijares A, et al. El papel de la dislipemia aterogénica en las guías de práctica clínica. *Clínica e Investig en Arterioscler*. Elsevier; 2016;28(2):65–70.
167. Díaz Rodríguez A, Cumplido AS, Nuñez-Cortés JM, Rodríguez de Miguel M, Orera-Peña ML. The application of atherogenic dyslipidaemia consensus recommendations in the primary care setting. DAT-AP study. *Clin Investig Arterioscler*. 2017;29(4):178-184.

10. ANEXOS

ANEXO I: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Manejo del paciente con Dislipemia Aterogénica (DA) en el medio asistencial de Atención Primaria. Estudio AVANZA

Cuestionario del profesional

INFORMACIÓN DEL ESTUDIO Y CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN

Agradeciendo de antemano su colaboración, estos ítem no pretenden examinar conocimientos, sino recoger opiniones para crear oportunidades de mejora en el abordaje de la DA por parte del médico de Atención Primaria (AP).

(Se incluirá un resumen del protocolo del estudio. Una vez leído el contenido, el participante deberá asegurar que ha leído y comprendido la información referida al estudio y que consiente de manera voluntaria participar en el mismo, marcando una casilla destinada a tal fin)

INSTRUCCIONES DE CUMPLIMENTACIÓN

Por favor, marque en cada cuestión la opción que más se ajuste a su opinión. En algunas preguntas tendrá que escribir un número en las casillas correspondientes. Recuerde que no existen respuestas correctas o incorrectas, por lo que responda con total sinceridad lo que usted considere sin dejar ninguna pregunta sin contestar.

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

Edad : _____ años

Sexo:

Hombre

Mujer

Tiempo ejerciendo la especialidad: _____ años.

Antecedentes personales de dislipemia aterogénica (¿ha sido usted diagnosticado o tratado por dislipemia aterogénica?):

- Sí No

Número aproximado de pacientes con dislipemia aterogénica que asisten a su consulta en un mes: _____

Provincia en la que ejerce la especialidad:

Área en la que se encuentra el centro sanitario en el que ejerce su especialidad.

- Área rural (<5.000 habitantes)
 Área semiurbana (5.000-19.999 habitantes)
 Área urbana (\geq 20.000 habitantes)

RIESGO RESIDUAL CARDIOVASCULAR

1.1 ¿Valora el riesgo residual cardiovascular en su práctica clínica diaria?

- Sí, pero sólo en pacientes en prevención secundaria.
 No tengo claro que es el riesgo cardiovascular residual.
 Sí, siempre que lo recuerdo.
 No, porque el riesgo residual es un concepto teórico sin repercusión clínica.

1.2 ¿A qué cree que se refiere el riesgo residual cardiovascular de origen lipídico?

- El que permanece tras controlar el peso del paciente.
 El que permanece tras tratar a un paciente con estatinas y lograr objetivos de cLDL.
 El que queda tras controlar todos los factores de riesgo modificables.
 El que queda tras abandonar el tabaco como factor de riesgo mayor.

1.3 ¿A qué se atribuye el riesgo residual de origen lipídico?

- La edad.
 La hipertensión arterial.
 La obesidad.
 La dislipemia aterogénica.

DISLIPEMIA ATEROGÉNICA

2.1 ¿En su opinión, por qué se caracteriza la DA?

- Por la elevación del cLDL.
- Por cifras normales o elevación moderada del cLDL y por un fenotipo de partículas de LDL pequeñas y densas.
- Por el descenso del cHDL y elevación de los triglicéridos (TG).
- Por el descenso de cHDL, aumento de TG y aumento de partículas LDL pequeñas y densas.

2.2 Por favor, indique algún fenotipo que crea asociado a la DA:

- La enfermedad coronaria precoz.
- El síndrome metabólico.
- La diabetes tipo 2.
- Todos los anteriores pueden serlo.

2.3 Por favor, señale la afirmación que le parezca más adecuada:

- La DA no se acompaña de un riesgo cardiovascular alto o muy alto.
- La DA no tiene especial importancia en la diabetes tipo 2, tanto en sus complicaciones macro como microvasculares.
- La DA constituye un factor determinante del riesgo cardiovascular a pesar de que los niveles de cLDL sean adecuados.
- La DA no se expresa en los pacientes con obesidad.

2.4 ¿Cuál es el motivo por el cual usted valora específicamente la existencia de una DA en su práctica clínica?

- Debido a que está incrementado el riesgo cardiovascular.
- Por estar incrementado el riesgo cardiovascular al asociarse a obesidad.
- Porque se debe dar tratamiento con fibratos.
- Porque si coexiste con diabetes hay que tratarla siempre con insulina.

DIAGNÓSTICO DE LA DA

3.1 ¿Qué componentes del perfil lipídico considera imprescindibles para la valoración de un paciente con DA?

- Colesterol total.
- Colesterol total y cHDL.
- Colesterol total, TG y cHDL.
- Colesterol total, TG, cHDL, cLDL y colesterol no-HDL.

3.2 En un varón de 58 años diagnosticado de síndrome metabólico, ¿cuál sería el objetivo de control lipídico más importante de este paciente?:

- Los triglicéridos.
- El cHDL.
- El cLDL.
- El colesterol no-HDL.

3.3 ¿En su práctica clínica puede solicitar fraccionamiento del colesterol total y valorar el cHDL y el cLDL?

- No.
- Sí, pero me guío solo con el colesterol total.
- Sí, pero derivando al paciente.
- Sí, de forma habitual sin restricciones.

3.4. ¿Con qué frecuencia utiliza los siguientes índices lipoproteicos? Considerando 1: nunca; 2: casi nunca; 3: algunas veces; 4: frecuentemente; 5: muy frecuentemente.

Índices aterogénicos	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Frecuentemente	Muy frecuentemente
Cociente CT/cHDL	1	2	3	4	5
Cociente cLDL/cHDL	1	2	3	4	5
Cociente ApoB/Apo AI	1	2	3	4	5
Cociente no cHDL/cHDL	1	2	3	4	5
Cociente TG /cHDL	1	2	3	4	5
Cociente cLDL/ApoB	1	2	3	4	5

3.5. Aunque no lo use, indique que tan útil es cada uno de los índices aterogénicos en la práctica clínica, Considerando 1: no es útil y 5 muy útil

Índices aterogénicos	No es útil	Poco útil	Útil	Muy útil
Cociente CT/cHDL	1	2	3	4
Cociente cLDL/cHDL	1	2	3	4
Cociente ApoB/Apo AI	1	2	3	4
Cociente no cHDL/cHDL	1	2	3	4
Cociente TG /cHDL	1	2	3	4
Cociente cLDL/ApoB	1	2	3	4

TRATAMIENTO DE LA DA

4.1 ¿Cuál cree que debe ser el primer paso para abordar una DA?

- Dieta adaptada para alcanzar un IMC adecuado.
- Además de dieta, abandono del tabaco si coexiste.
- Lo anterior más realización de ejercicio físico regular.
- Dieta, ejercicio físico reglado, abandono del tabaco y si precisa, tratamiento farmacológico.

4.2 ¿Cómo abordaría a un paciente con DA asociado a obesidad?

- Derivo al paciente a enfermería.
- Derivo al paciente a endocrinología.
- Trato al paciente conjuntamente con enfermería.
- Insisto en modificar el estilo de vida y valoro el uso de tratamiento farmacológico.

4.3 Por favor, de las siguientes afirmaciones acerca del tratamiento con estatinas señale su grado de acuerdo.

	Totalmente en desacuerdo	Parcialmente en desacuerdo	Indiferente	Parcialmente de acuerdo	Totalmente de acuerdo
Las estatinas neutralizan todo el riesgo cardiovascular residual si se llega a cifras objetivo de cLDL.	1	2	3	4	5
La pravastatina tiene un metabolismo hepático activo y no debe usarse en casos de polifarmacia.	1	2	3	4	5
El riesgo residual asociado a triglicéridos altos y/o cHDL bajo no se elimina solo con estatinas.	1	2	3	4	5
La dieta y el abandono de hábitos tóxicos si se hacen adecuadamente suele ser suficiente para eliminar el riesgo residual.	1	2	3	4	5

4.4 En un paciente con un cLDL ligeramente elevado, una disminución del cHDL y losTG por encima de 150 mg/dl, en el que no se logra control del perfil lipídico con una estatina, por favor, indique como controlaría al paciente:

	Totalmente en desacuerdo	Parcialmente en desacuerdo	Indiferente	Parcialmente de acuerdo	Totalmente de acuerdo
Doblaría la dosis de estatinas	1	2	3	4	5
Asociaría ezetimiba	1	2	3	4	5
Asociaría ácido nicotínico	1	2	3	4	5
Asociaría un fibrato.	1	2	3	4	5
Asociaría resinas de intercambio	1	2	3	4	5

4.5 ¿Cuál tratamiento cree que es el más apropiado para abordar el manejo de un cHDL bajo?

	No es útil	Poco útil	Útil	Muy útil
Fibratos.	1	2	3	4
Estatinas	1	2	3	4
Omega3	1	2	3	4
Ácido nicotínico	1	2	3	4

4.6 Con respecto a los TG, por favor, indique su grado de acuerdo en referencia a las siguientes afirmaciones:

	Totalmente en desacuerdo	Parcialmente en desacuerdo	Indiferente	Parcialmente de acuerdo	Totalmente de acuerdo
No son un factor de riesgo cardiovascular "per se"	1	2	3	4	5
Son un factor de riesgo cardiovascular cuando se asocian a otros parámetros lipídicos alterados	1	2	3	4	5
Son un factor de riesgo cardiovascular independiente	1	2	3	4	5

4.7 Por favor, indique qué opción cree que es la correcta:

- El control global del perfil lipídico ante una DA suele precisar con frecuencia tratamiento hipolipemiante combinado.
- El uso de fibratos a largo plazo en pacientes con DM2 reduce significativamente el riesgo de infarto de miocardio no fatal (1).
- El estudio ACCORD demostró que tratar la DA en diabéticos originaba un beneficio en la prevención cardiovascular.(2)
- Todas las afirmaciones anteriores me parecen correctas.

4.8 Según su opinión el fibrato más adecuado para asociar a estatinas es:

	Totalmente en desacuerdo	Parcialmente en desacuerdo	Indiferente	Parcialmente de acuerdo	Totalmente de acuerdo
Gemfibrozilo es el fibrato más adecuado para asociar a estatinas	1	2	3	4	5
Fenofibrato es el fibrato más adecuado para asociar a estatinas	1	2	3	4	5
Cualquiera de los dos	1	2	3	4	5
No se deben asociar fibratos a estatinas	1	2	3	4	5

4.9 Varón de 67 años con síndrome coronario agudo sin elevación de ST (SCASEST), DM 2 y obesidad en tratamiento con atorvastatina 80mg y su perfil lipídico: cLDL 66 mg/dl, TG 260 mg/dl y cHDL 36 mg/dl. Por favor, indique como abordaría el tratamiento del paciente:

- El objetivo LDL está cumplido por lo que ha disminuido su RCV.
- El paciente no tiene riesgo residual y no habrá que tratarlo.
- El paciente presenta una DA y hay que asociar un fibrato.
- En ningún caso se puede asociar fibrato a una estatina a esas dosis.

4.10 Si su paciente presenta una DA, el tratamiento es:

- Estatina + fibrato de inicio.
- Estatina a altas dosis y una vez se consiga LDL en objetivo valorar otro fármaco.
- Estatina + ácido nicotínico.
- Comenzar con fibrato y valorar estatina si no se consiguen objetivos.

4.11 ¿Cuál de las siguientes afirmaciones NO considera cierta?

- El control global del perfil lipídico en el pacientes con DA requiere con bastante frecuencia el tratamiento combinado hipolipemiante.
- El fenofibrato es el fármaco de elección para su asociación con estatinas.
- El gemfibrozilo es el fármaco con menor potencial de interacciones para su uso combinado con estatinas.
- Los fibratos son el tratamiento de elección para el tratamiento de la hipertrigliceridemia.

ANEXO II: INFORME DEL CEIC ESTUDIO AVANZA

Hospital Universitario
Puerta de Hierro Majadahonda



**D^a. CRISTINA AVENDAÑO SOLÁ, PRESIDENTA DEL COMITÉ ETICO DE
INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA DE MADRID**

CERTIFICA

Que dicho Comité ha evaluado el proyecto de investigación titulado:

**“MANEJO DE LA DISLIPEMIA ATEROGÉNICA EN ATENCIÓN PRIMARIA.
DESCRIPCIÓN DE LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL. ESTUDIO AVANZA.”**

a solicitud de la CRO Outcomes'10, SLU. actuando en nombre del promotor
BGP Product Operations SL (Mylan), considerando que su planteamiento global
es aceptable desde el punto de vista metodológico y ético. Acta nº 04.16.

En Majadahonda, a 7 de marzo de 2016



Fdo.: Dra. Avendaño Solá
Presidenta del CEIC

ANEXO III: COMUNICACIONES CIENTIFICAS Y PUBLICACIONES

Semergen. 2018;44(Espec Congr 11): 10



Medicina de Familia. SEMERGEN



<http://www.elsevier.es/semergen>

377/8 - PERSPECTIVA DE LOS MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA EN EL MANEJO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR Y TRATAMIENTO EN PACIENTES CON DISLIPEMIA ATEROGÉNICA. ESTUDIO AVANZA

J. Capón Álvarez¹, J. Seco Calvo², Á. Díaz Rodríguez³, V. Lumbreras González⁴, J. Martínez de Mandojana Hernández⁴, L. González Coronil⁵, S. Vidal Rodríguez⁶, V. Ruiz Larrea⁴.

¹Médico Residente de 3^{er} año de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Bembibre. León. ²Profesor Titular Universidad de León. León. ³Médico de Familia. Centro de Salud de Bembibre. León. ⁴Médico Residente de 3^{er} año de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Bembibre. León. ⁵Médico Residente de 3^{er} año de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Ponferrada II. León. ⁶Médico Residente de 4^o año de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Picotuerto. Ponferrada. León.

Resumen

Objetivos: Describir el manejo de pacientes con dislipidemia aterogénica (DA) en la práctica clínica habitual en médicos de Atención Primaria en España.

Metodología: Estudio observacional, descriptivo, transversal, basado en un cuestionario electrónico estructurado, específicamente diseñado para este proyecto y dirigido a médicos de Atención Primaria con experiencia en el manejo de la DA en el sistema sanitario español.

Resultados: Participaron 1.029 médicos (67% hombres). El 85,7% de los encuestados no habían sido diagnosticados o recibieron tratamiento de DA y la mayoría consideraron que el riesgo cardiovascular residual relacionado con los lípidos se debía a: la DA (96,02%), el 2,24% a obesidad, el 1,17% a la edad y el 0,58% a la hipertensión arterial. En relación al riesgo cardiovascular residual, el 60,54% evalúa rutinariamente riesgo cardiovascular residual, el 27,89% sólo en prevención secundaria y el 10,98% no estaban seguros de qué significaba el riesgo cardiovascular residual. En relación al tratamiento, se preguntó sobre el manejo de pacientes con DA que no lograban el control lipídico con estatinas: el 90,0% de los médicos estaba total o parcialmente de acuerdo en agregar un fibrato, el 51,2% en agregar ezetimiba y un 29,9% en duplicar la dosis de estatinas.

Conclusiones: En el ámbito de AP, la mayoría de los médicos evaluaban el RCV residual en su práctica clínica habitual y asocian a la DA como principal factor de riesgo cardiovascular residual relacionado con los lípidos. En los pacientes con DA, la mayoría estaba de acuerdo con añadir fibrato a estatina para lograr control lipídico.

1138-3593 / © 2018 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Semergen. 2018;44(Espec Congr 11): 11



Medicina de Familia. SEMERGEN

<http://www.elsevier.es/semergen>

377/9 - PERSPECTIVA DE LOS MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA EN EL MANEJO DE LA DISLIPEMIA ATEROGÉNICA EN ESPAÑA. ESTUDIO AVANZA

J. Capón Álvarez¹, Á. Díaz Rodríguez², J. Seco Calvo³, J. Martínez de Mandojana Hernández⁴, V. Lumbreras González⁴, L. González Coronil⁵, L. González Torre⁶, N. Crespo García⁷.

¹Médico Residente de 3^{er} año de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Bembibre. León. ²Médico de Familia. Centro de Salud de Bembibre. León. ³Profesor Titular Universidad de León. León. ⁴Médico Residente de 3^{er} año de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Bembibre. León. ⁵Médico Residente de 3^{er} año de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Ponferrada II. León. ⁶Enfermera. Centro de Salud Pumarín. Oviedo. ⁷Médico Residente de 1^{er} año de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Bembibre. León.

Resumen

Objetivos: Describir el manejo de pacientes con dislipidemia aterogénica (DA) en la práctica clínica habitual en médicos de Atención Primaria en España.

Metodología: Estudio transversal, descriptivo y multicéntrico, realizado en médicos de AP con experiencia en el manejo de la DA.

Resultados: Participaron 1.029 médicos (67% hombres; edad media 53.49 (DS 7.78) ejerciendo la profesión una media de 26.54 (DS 8.29) años. El 85.7% no habían sido diagnosticados de DA. Para el 96.9% es un factor determinante de riesgo cardiovascular, incluso con niveles LDLc en objetivo. Se evaluó específicamente la presencia de DA por su relación con el aumento del riesgo cardiovascular (87.6%), la intención de comenzar tratamiento con fibratos (6.3%) y presencia de obesidad (5.9%) . En cuanto a tratamiento, se preguntó sobre el manejo de pacientes con DA que no lograban control lipídico con estatinas. El 90.0% estaba total o parcialmente de acuerdo en agregar fibrato, el 51.2% en agregar ezetimiba y un 29.9% en duplicar dosis de estatinas. Para el manejo de cHDL bajo, afirmaron que eran fármacos útiles o muy útiles los fibratos en un 67.7%, los ácidos omega-3 en un 65.2% y las estatinas en un 64.5%.

Conclusiones: En el ámbito de Atención Primaria, la DA es un factor determinante de riesgo cardiovascular, incluso con niveles LDLc en objetivo. La gran mayoría estaba de acuerdo con añadir fibrato a estatina para lograr el control lipídico. El tratamiento más adecuado para el manejo de cHDL bajo son los fibratos, seguido por los ácidos omega-3 y las estatinas.

1138-3593 / © 2018 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Semergen. 2019;45(Espec Congr 1):977



Medicina de Familia. SEMERGEN

<http://www.elsevier.es/semergen>


424/3471 - ABORDAJE DE LA DISLIPEMIA ATEROGÉNICA POR LOS MÉDICOS DE FAMILIA ESPAÑOLES

C. Cuello Estrada¹, J. Capón Álvarez¹, Á. Díaz Rodríguez², N. Crespo García¹, E. Méndez Rodríguez³, M. Sánchez Jaén¹, Á. Moreno Martín¹, R. Guerrero Tejada⁴, S. Fernández Crespo⁵ y C. Minniti⁶

¹Médico Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Bembibre. León. ²Médico de Familia. Centro de Salud Bembibre. León. ³Médico de Familia. Centro de Salud de la Bañeza. León. ⁴Médico Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud La Tórtola. Valladolid. ⁵Médico Residente de Medicina Interna. Hospital del Bierzo. León. ⁶Médico de Familia. Centro de Salud de Bembibre. León.

Resumen

Objetivos: El objetivo principal del Estudio Avanza es describir el manejo de los pacientes con dislipemia aterogénica (DA) en la práctica clínica habitual en Atención Primaria (AP). Este subanálisis pretende conocer las variables utilizadas por los médicos de familia para diagnosticar la DA.

Metodología: Estudio observacional, descriptivo, transversal y multicéntrico por un cuestionario ad-hoc on-line dirigido a médicos de AP, realizado entre el 21 de abril y el 29 de julio de 2016. Se calculó el tamaño muestral (N = 1.029) conociendo el número de médicos AP con 5 años de ejercicio en el SNS con nivel de confianza del 99% y error de precisión del 4%, que se aleatorizaron e incluyeron en el estudio. El cuestionario tuvo 23 ítems distribuidos en 4 dimensiones: riesgo residual cardiovascular (3 ítems); conocimiento (4 ítems); diagnóstico (5 ítems) y tratamiento de DA (11 ítems). Se usó la prueba chi-cuadrado para comparar variables categóricas entre los grupos. El Kruskal-Wallis para comparar variables continuas entre subgrupos. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$ en todas las pruebas.

Resultados: La edad media fue de $53,49 \pm 7,4$ años. La mayoría fueron hombres (67,06%), con $26,54 \pm 8,29$ años de ejercicio profesional, en áreas urbanas: 55,98%, seguidos de semiurbanas: 26,34% y rurales: 17,69%. El 14,29% había sido diagnosticado de DA. La evaluación del RCV fue realizada siempre por el 60,54%. El 63,56% de los médicos informaron que el RCV residual relacionado con los lípidos se refiere al riesgo que persiste después de tratar al paciente con estatinas y lograr los objetivos de cLDL. El 96% atribuye este riesgo a la DA. El 82,22% consideraron que el colesterol total, TG, cHDL, cLDL y colesterol no HDL son medidas esenciales para evaluar a un paciente con DA. El 53% usó el cociente CT/cHDL, considerándolo muy útil sólo el 36,83%. El 28,5% utilizó el índice TG/cHDL, considerándolo muy útil tan sólo el 24,20%.

Conclusiones: Los médicos de AP españoles diagnostican correctamente la DA, si bien el cálculo del RCV no es generalizado, y el uso de índices aterogénicos, especialmente el TG/cHDL que identifica LDL pequeñas y densas todavía es muy escaso.

+Model
ARTERI-487; No. of Pages 7

ARTICLE IN PRESS

Clin Investig Arterioscler. 2019;xxx(xx):xxx-xxx



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN
ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



ORIGINAL ARTICLE

Management of atherogenic dyslipidemia in the primary care setting in Spain

Ángel Díaz Rodríguez^a, Mariano Blasco Valle^b, Teresa Mantilla Morató^c,
Jessica Capón Álvarez^a, Marta Rodríguez de Miguel^{d,*},
Patricia Rodríguez-Fortúnez^d, Cristina Prada-Marcos^e, María Luisa Orera-Peña^d

^a Primary Care Center Bembibre, Universidad de León, León, Spain

^b Primary Care Center Delicias, Zaragoza, Spain

^c Primary Care Center Prosperidad, Madrid, Spain

^d Medical Department Mylan, Madrid, Spain

^e Outcomes10, Castellón, Spain

Received 26 July 2018; accepted 1 March 2019

KEYWORDS

Atherogenic
dyslipidemia;
Cardiovascular risk;
Primary care

Abstract

Aim: To describe the management of atherogenic dyslipidemia (AD) in routine clinical practice in the Primary Care (PC) setting in Spain.

Methods: Observational, descriptive, cross-sectional study based on a structured questionnaire designed for this study and addressed to PC physicians. The questionnaire content was based on a literature review and was validated by 3 experts in AD.

Results: A total of 1029 PC physicians participated in the study. 96.99% indicated that AD is determinant for cardiovascular risk, even if LDL-C levels are appropriate. 88.43% evaluated residual cardiovascular risk in their clinical practice, however, only 27.89% of them evaluated it in secondary prevention.

Regarding diagnosis, 82.22% reported that TC, TG, HDL-C and non-HDL-C are essential measures when evaluating AD. Almost all physicians reported that they can request fractionated cholesterol to assess HDL-C and LDL-C, however 3.69% could not.

Physicians (95.63%) considered that the first step in AD treatment should be diet, regular exercise, smoking cessation and pharmaceutical treatment, if necessary. 19.1% agreed partially or completely that gemfibrozil is the most suitable fibrate to associate with statins. 74.83% completely agreed that fenofibrate is the most suitable fibrate to combine with statins.

* Corresponding author.

E-mail address: marta.rodriguez@mylan.com (M. Rodríguez de Miguel).

<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.03.001>

0214-9168/© 2019 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Díaz Rodríguez Á, et al. Management of atherogenic dyslipidemia in the primary care setting in Spain. Clin Investig Arterioscler. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.03.001>

PALABRAS CLAVEDislipemia
aterogénica;
Riesgo
cardiovascular;
Atención primaria

Conclusions: Physicians have access to general Spanish guidelines and recommendations associated with AD management, however, it is necessary to continue raising awareness about the importance of early detection and optimal control of AD to reduce patients' cardiovascular risk. © 2019 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Manejo de la dislipemia aterogénica en el ámbito de Atención Primaria en España**Resumen**

Objetivo: Describir el manejo de la dislipemia aterogénica (DA) en la práctica clínica, en el ámbito de la atención primaria (AP) en España.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo y transversal, por medio de un cuestionario *ad-hoc* estructurado, dirigido a médicos de AP. El contenido del cuestionario se basó en una revisión de la literatura y fue validado por 3 expertos en DA.

Resultados: Participaron en el estudio 1.029 médicos de AP. El 96,99% coincidió en que la DA constituye un factor determinante del riesgo cardiovascular aunque los niveles de cLDL sean adecuados. Un 88,43% indicó que evaluaba el riesgo residual cardiovascular en su práctica clínica habitual, aunque un 27,89% lo evaluaba solo en prevención secundaria.

Un 82,22% consideró que para la valoración de un paciente con DA es imprescindible conocer el colesterol total, los triglicéridos, el cHDL, el cLDL y el no-cHDL. La mayoría indicó que podía solicitar fraccionamiento del colesterol total para valorar el cHDL y el cLDL, de forma rutinaria sin restricciones, pero el 3,69% indicó que no.

Un 95,63% consideró que el primer paso en el tratamiento implica un control de la dieta, ejercicio físico, abandono del tabaco y si se precisa, tratamiento farmacológico. Un 19,1% estaba parcial o completamente de acuerdo en que el gemfibrozilo es el fibrato más adecuado para asociar con estatinas. El 74,83% estaba completamente de acuerdo en que el fenofibrato es el fibrato más apropiado para combinar con estatinas.

Conclusiones: Los médicos tienen acceso a las guías y recomendaciones clínicas sobre el manejo de la DA, pero es necesario continuar concienciando de la importancia de su detección precoz y control óptimo para limitar su riesgo cardiovascular.

© 2019 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introduction

Atherogenic dyslipidemia (AD) is a disorder of lipid and lipoprotein metabolism. It characteristically presents with an increase of total triglyceride (TG) plasma levels, a decrease in the concentration of cholesterol transported by high-density lipoproteins (HDL-C), and an increase in small, dense low-density lipoprotein (LDL) particles, with or without a moderate increase in LDL-C.^{1,2} These alterations are usually accompanied by an increase in non-HDL-C and as a result, an increase in apolipoprotein B (ApoB).²

This type of dyslipidemia is associated with increased cardiovascular risk and contributes significantly to increasing the residual vascular risk of lipid origin.¹⁻³ It is a very common lipoprotein phenotype and is associated with diseases such as coronary heart disease, insulin resistance, metabolic syndrome, type-2 diabetes mellitus (DM) or obesity, among others.^{1,2,4} It might be expected that the prevalence of AD would have an upward trend in parallel with DM or obesity, but in general AD tends to be underdiagnosed and consequently undertreated in clinical practice.^{1,2,5,6}

According to data from the ENRICA study (2008–2010), 50.5% of the adult Spanish population, with no significant differences between genders, had hypercholesterolemia and 44.9% high LDL-C. Among the individuals who had high LDL-C, only 53.6% were aware of it. Less than half of them (44.1%) were being treated with lipid-lowering drugs, and of these, 55.7% were controlled.⁷ Based on these data, it can be seen that only 13% of individuals with hypercholesterolemia were controlled.⁷ In line with this study, the EDICONDIS-ULISEA study revealed that only 1 in every 6 patients with AD achieved the treatment targets for HDL-C and TGs and that approximately 20% of the patients who reached these objectives received specific pharmacological treatment for AD or any of its components.^{6,8} Furthermore, the EUROASPIRE III study showed that only 30.6% of patients at high cardiovascular risk treated with lipid-lowering drugs were adequately controlled.⁹

Clinical practice guidelines and recommendations have been developed and published with the aim of improving healthcare of patients with AD. At European level, the Guidelines of the European Society of Cardiology and the

Please cite this article in press as: Díaz Rodríguez Á, et al. Management of atherogenic dyslipidemia in the primary care setting in Spain. *Clin Investig Arterioscler*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.03.001>

European Atherosclerosis Society (ESC/EAS),^{10,11} have been published. In Spain, the Multidisciplinary Expert Consensus Documents on AD^{4,5,12} and the Clinical Guidelines for the detection, diagnosis and treatment of AD in Primary Care² have been issued. Regarding treatment, they recommend changes in lifestyle (healthy diet, physical activity, smoking cessation and moderating alcohol consumption) and additional pharmacological treatment when necessary. The drugs of choice established by these guidelines are statins and fibrates, opting for one drug or the other depending on patients' clinical characteristics. If the lipid profile of the patient is not adequately controlled, the combination of a statin-fibrate treatment should be considered, with fenofibrate being the fibrate of choice.^{2,4,5}

Knowing about patient management in routine clinical practice from the point of view of the Primary Care physician can provide key information to improve the early diagnosis, diagnostic assessment, treatment approach and clinical follow-up of patients in the Spanish healthcare system. Therefore, the aim of this study was to describe the management of the patient with AD in routine Primary Care clinical practice.

Materials and methods

Study design and population

An observational, descriptive, cross-sectional study was conducted by means of an ad-hoc online questionnaire addressed to Primary Care physicians. The fieldwork took place between 21 April and 29 July 2016. At the time of their participation, the physicians had practiced their profession for at least 5 years and were working in the Spanish health system. The participants answered the questionnaire based on their routine clinical practice and did not receive a previous specific course related to AD before answering it.

The minimum sample size (1009 Primary Care physicians) was estimated based on the assumption of maximum variability, the number of Primary Care physicians practicing their profession in the Spanish public health system in 2015 (37,648),¹³ a 99% confidence level and a precision error of 4%.

Questionnaire design

A specific electronic structured questionnaire was developed for data collection (Table 1 in [Appendix A. Supplementary data](#)). The content of the questionnaire was based on information collected by means of a review of the literature on the management of and approach to AD in routine clinical practice. The questionnaire was validated by three experts in the management of AD.

The questionnaire consisted of 23 items across 4 sections: (1) residual cardiovascular risk (3 items); (2) general aspects of AD (4 items); (3) diagnosis of AD (5 items); and (4) treatment of AD (11 items) ([Appendix A. Supplementary data](#)). The questions were formulated with closed polytomous or categorized responses. Seven questions required responses via a Likert scale with values of 1–4 (not useful-very useful) or 1–5 (completely disagree-completely agree). The socio-demographic variables of the participants (age,

gender, years of profession, personal history of AD, province in which they practiced their profession, and the area where their health center was located [rural (<5000 inhabitants), semi-urban (5000–19,999 inhabitants), or urban (≥20,000 inhabitants)]) were also collected.

Statistical analysis

The statistical analysis was performed using the STATA version 14 statistical package. Frequency tables were used to detect anomalies in the introduction of each of the study variables and contingency tables to detect repeated or inconsistent cases. In all statistical tests, a value of $p < 0.05$ was considered significant. Relative and absolute frequencies were calculated for qualitative variables. For quantitative variables, means, standard deviations and the distribution of percentiles were estimated. Regarding the questions whose responses were scored by means of a Likert scale, relative and absolute frequencies and 95% confidence intervals were calculated.

Ethical considerations

The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid. All participants received information relevant to the study and gave their consent to participate in it.

Results

Description of participants

A total of 1029 Primary Care physicians (67.06% men) participated in the study. The average age of the participants was 53.48 (SD: 7.78) years and the average number years of professional activity was 26.54 (SD: 8.29). Physicians from all Spanish autonomous regions participated, with Andalusia, the Valencian Community and the Community of Madrid being the most represented (15.5%, 13.9% and 10.1%, respectively). Most participants were physicians in health-care centers located in urban areas (55.9%), followed by semi-urban areas (26.4%) and rural areas (17.7%). The participants attended to a mean of 79.9 (SD: 89.85) patients with AD per month. The socio-demographic characteristics of participants are shown in [Table 1](#).

Residual cardiovascular risk

Most participants (88.43%) evaluated residual cardiovascular risk in their routine clinical practice. However, 27.89% of them evaluated it only in patients in secondary prevention.

Regarding the concept of lipid-origin residual cardiovascular risk, 63.5% of participants answered that it is the risk that remains after treating a patient with statins and achieving LDL-C targets. Less than half of the participants (35.76%) answered that it is the risk that remains after controlling all modifiable risk factors. Most participants (96.02%) associated the residual risk of lipid origin to AD, compared to 2.24% participants who associated the residual risk of lipid origin

+Model
ARTERI-487; No. of Pages 7

ARTICLE IN PRESS

4

Á. Díaz Rodríguez et al.

Table 1 Socio-demographic characteristics of participants.

Characteristics	n = 1029
Age [mean (SD)], years	53.47 (7.78)
Men [n (%)]	690 (67.06)
Area where the healthcare is located [n (%)]	
Rural (<5000 inhabitants)	182 (17.69)
Semi-urban (5000–19,999 inhabitants)	271 (26.34)
Urban (≥20,000 inhabitants)	576 (55.98)
Time practicing the profession [mean (SD)], years	26.54 (8.29)
Personal history of AD [n (%)]	
Yes	147 (14.29)
No	882 (85.71)
Approximate number of patients with AD that visits per month [mean (SD)], years	76.90 (89.85)

AD, atherogenic dyslipidemia; SD, standard deviation.

to obesity, 1.17% to age, and 0.58% to high blood pressure (Table 2 in [Appendix A. Supplementary data](#)).

Atherogenic dyslipidemia

Four questions were formulated about general aspects of AD and the clinical practice associated with the disorder (Table 3 in [Appendix A. Supplementary data](#)).

Most participants (76.68%) considered that AD is characterized by a decrease in HDL-C, an increase in TGs and an increase of small, dense LDL-C particles. Nearly all (96.99%) of the participating physicians agreed that AD is a determinant of cardiovascular risk despite adequate LDL-C levels. Most participants (93.0%) stated that early-onset coronary heart disease, metabolic syndrome and type-2 diabetes mellitus were AD-associated phenotypes. Lastly, 87.56% of participants indicated that in their routine clinical practice they specifically evaluate AD in patients because it increases cardiovascular risk.

Diagnosis of atherogenic dyslipidemia

Five questions were formulated concerning the diagnosis of AD (Table 4 in [Appendix A. Supplementary data](#)). Most physicians (82.22%) considered that for AD assessment it is essential to know the following components of the lipid profile: total cholesterol (TC), TGs, HDL-C, LDL-C, and non-HDL-C (Table 4A in [Appendix A. Supplementary data](#)).

The participants indicated the usefulness of the atherogenic indices by means of a 4-point Likert scale (1: not useful; 2: of little use; 3: useful; 4: very useful). The ratios considered most useful (very useful/useful) were (in order): TC/HDL-C (36.83%; 49.47%), LDL-C/HDL-C (39.36%; 45.68%), TGs/HDL-C (24.20%; 45.09%), non-HDL-C/HDL-C (12.93%; 46.94%), ApoB/ApoA1 (16.23%; 43.15%), and LDL-C/ApoB (13.70%; 42.18%) (Table 4B in [Appendix A. Supplementary data](#)).

Participants also reported the frequency with which they used lipoprotein indices in their clinical practice by means of a 5-point Likert scale (1: never; 2: almost never; 3: sometimes; 4: often; 5 very often). The most commonly used indices were the TC/HDL-C index (used often by 29.35% of participants and very often by 23.71%) and the LDL-C/HDL-C index (used often by 28.57% of participants and very often by 20.99%). Conversely, regarding the indices that the participants never used, 60.35% and 59.96% of participants indicated that they never used the LDL-C/ApoB or ApoB/ApoA1 indices, respectively (Table 4B in [Appendix A. Supplementary data](#)).

Finally, the participants reported if they could request the fractions of total cholesterol to assess HDL-C and LDL-C, in their clinical practice. 93.68% replied: "yes, routinely and without restrictions", compared to 3.69% who answered "no" and 1.17% who answered that they could only request them by referring the patient (Table 4A in [Appendix A. Supplementary data](#)).

Treatment of atherogenic dyslipidemia

The questionnaire included 11 questions related to the treatment of AD, of which 4 were answered by means of a Likert scale (Table 5 in [Appendix A. Supplementary data](#)).

First, the participants responded to two questions related to the initial treatment approach to AD. Almost all the participants (95.63%) considered that the first step involves diet, regular physical exercise, smoking cessation and, if necessary, pharmacological treatment. Regarding the approach of a patient with obesity-associated AD, 73.96% of participants would insist that the patient should modify his/her lifestyle and evaluate the use of pharmacological treatment. Almost one fourth of the participants (23.03%) would treat the patient together with nursing staff, 2.62% would refer the patient to the endocrinologist, and 0.39% would refer the patient to nursing staff.

Regarding the pharmacological treatment of AD, 69.97% indicated that the treatment must include a statin and a fibrate from the beginning; 19.14% considered that a patient with AD should be treated with a high-dose statin and, once the target LDL-C is achieved, the addition of another drug should be evaluated. Furthermore, 10.79% considered that a fibrate must be administered and if the therapeutic objectives are not achieved, a statin should be considered. Finally, only 0.10% of participants indicated that a statin and nicotinic acid should be administered.

Concerning the co-administration of fibrates and statins, the participants reported by means of 5-point Likert scale (1: completely disagree; 2: partially disagree; 3: indifferent; 4: partially agree; 5: completely agree) if they agreed or disagreed with 4 statements. Three fourths (74.83%) of participants completely agreed that fenofibrate is the most suitable fibrate to combine with statins, compared with 1.75% who completely disagreed.

Regarding statins, the participants also indicated their degree of agreement or disagreement with 4 statements. Most (91.54%) indicated that they completely or partially agreed that "the residual risk associated with high TGs and/or low HDL-C is not eliminated with statins alone". Almost half of the participants (47.81%) indicated that they

Please cite this article in press as: Díaz Rodríguez Á, et al. Management of atherogenic dyslipidemia in the primary care setting in Spain. *Clin Investig Arterioscler*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.03.001>

completely or partially agreed with the statement "statins eliminate all residual cardiovascular risk if target LDL-C levels are achieved". 30.41% of participants completely or partially disagreed that "if correctly undertaken, diet and quitting smoking are generally sufficient to eliminate the residual risk". Finally, 18.86% of participants completely or partially disagreed that "pravastatin has an active hepatic metabolism and should not be used in polypharmacy".

With regard to the treatment to address low HDL-C, the participating physicians indicated the usefulness of 4 proposed treatments (fibrates, statins, omega-3 or nicotinic acid). More than half of participants (67.74%) reported that fibrates were useful or very useful; 65.21% considered omega-3 to be useful or very useful; 64.53% considered that statins were useful or very useful; and finally, 29.45% replied that nicotinic acid was useful or very useful.

Via a Likert scale, participants indicated their degree of agreement according to three statements related to the cardiovascular risk associated with TGs. Some participants (34.99%) completely agreed that TGs are an independent cardiovascular risk factor; 47.62% that TGs are a cardiovascular risk factor when they are associated with other abnormal lipid parameters; and finally, 5.15% that TGs are not a cardiovascular risk "per se".

Additionally, 94.36% of participants indicated that the following statements were correct: "overall control of the lipid profile in a patient with AD usually needs combined lipid-lowering treatment"; "administering fibrates to patients with type 2 diabetes mellitus reduces macro and microvascular complications, if they already present"; and "the ACCORD study showed that treating AD in diabetic patients conferred a benefit in cardiovascular prevention".

Finally, the participants indicated which of the following questions was not correct: "controlling overall lipid profile in patients with AD quite often needs combined lipid-lowering treatment"; "fenofibrate is the drug of choice for combination with statins"; "gemfibrozil is the drug with less potential for interactions when used in combination with statins"; "fibrates are the treatment of choice for treating hypertriglyceridemia". Most (80.95%) indicated that the statement concerning gemfibrozil was not correct.

Clinical cases

Three clinical cases were included in the questionnaire, one in the AD diagnosis section and two in the treatment section.

In a 58-year-old man with a diagnosis of metabolic syndrome, what would be the target for lipid control? (Possible choices: LDL-C, non-HDL-C, TGs, and HDL-C).

About half (55.49%) of the participants indicated that the treatment target for this patient would be LDL-C, compared to 20%, 15% and 9.14% who indicated that the treatment target would be non-HDL-C, TGs, and HDL-C, respectively.

How would you manage a patient with slightly elevated LDL-C, low HDL-C, and TGs over 150 mg/dl, who cannot achieve lipid control with a statin? (Possible choices: double the dose of statins; add ezetimibe; add nicotinic acid; add a fibrate; add exchange resins).

This clinical case was answered by means of a 5-point Likert scale (1: completely disagree; 2: partially disagree; 3: indifferent; 4: partially disagree; 5: completely agree).

A high percentage of participants (90.08%) responded that they completely or partially agreed with treating the patient by adding a fibrate to the statin in order to achieve adequate control.

A 67-year-old man with acute coronary syndrome without ST elevation (NSTEMI-ACS), DM2, and obesity, receiving treatment with atorvastatin 80 mg, has the following lipid profile: LDL-C 66 mg/dl, TGs 260 mg/dl, and HDL-C 36 mg/dl. Please indicate how you would manage this patient. (Possible responses: the objectives have been achieved, so the residual cardiovascular risk has been reduced; the patient has no residual risk and does not need treatment; the patient has AD and a fibrate should be added; a fibrate must never be associated with a statin at these doses).

Most participants (94.46%) indicated that the patient had AD and therefore a fibrate should be added.

Discussion

The study presented was conducted in order to reflect and describe the management of AD in routine clinical practice. Knowing how it is approached in the field of Primary Care can provide key information to highlight which points require strengthening in order to optimize the management of the disorder.

The study has focused on Primary Care physicians, since they represent the first line of healthcare and are therefore key players in the early detection. The participants involved physicians working in rural, semi-urban and urban areas from all the Spanish autonomous communities. It should be noted that the participants' professional experience exceeded an average of 25 years (SD: 8.29), and so they are presumably familiar with the management of these patients.

The results of this study reveal that healthcare professionals have access to general recommendations associated with AD management. As could be expected, they are aware of the risk that AD implies for patient's health, as it is associated with a high cardiovascular risk and lipid-origin residual risk.

In terms of detection and diagnosis, most professionals agreed with the published recommendations. The guidelines recommend screening or opportunistic detection for men ≥ 40 years of age, women ≥ 50 years of age, and patients with diseases that predispose to AD. In these patients it is advisable to perform a complete lipid profile and calculate non-HDL-C.¹⁰ In line with these recommendations, most participants considered that a complete lipid profile screening was essential to evaluate AD in a patient, by means of TC, TGs, HDL-C, LDL-C, and non-HDL-C. While the proportion is low, it should be highlighted that 3.69% of participants ($n=38$) indicated that they did not have access to request fractionated TC at their health center. These physicians practiced their profession in 11 different autonomous communities, which shows that this limitation to access to a diagnosis or early detection is not limited to any geographical area. Moreover, it can be noted that the study questionnaire did not include questions evaluating specifically the use of apolipoprotein B (ApoB). Apolipoprotein B is a good predictor of cardiovascular risk; however, it is not routinely used in the Spanish PC setting. Primary care physicians use non-HDL-C since it is a reliable marker, easy

to calculate, and does not require additional costs because it can be determined from a standard lipid profile.²⁻⁴ This is in line with a report from a consensus meeting of European experts in cardiovascular disease and lipids on November 2014 who stated that achieving target non-HDL-C levels should be key focus of cardiovascular risk management in patients with AD, and that non-HDL-C provides a highly stable measure of cardiovascular risk over time and provides a very good approximation of ApoB levels.¹⁴ It is also worth mentioning that the participants use lipoprotein ratios in clinical practice to predict cardiovascular disease in patients with AD, as recommended in the Spanish Clinical Guideline for Detection, Diagnosis and Treatment of AD in Primary Care.²

The overall treatment approach to control AD reported by participants mostly matches the therapeutic algorithms published to date. Thus, most of the guidelines and recommendations consider that lifestyle changes are a key strategy in the treatment of AD,^{2,11,12} and the study participants also considered this as being so. Regarding the pharmacological approach, the guidelines recommend that the drugs of first choice should be statins, although they are not always able to reduce all cases of AD-associated risk.^{2,11,15,16} If the patient with AD does not achieve the treatment target with statins, a fibrate should be added, and fenofibrate is the drug of choice.¹² This could explain the high percentage of participants (70%) who answered that a patient with AD should be treated with a statin and a fibrate from the start, since the question did not specify lipid levels or another clinical variable. Furthermore, a consensus document on the management of AD of the Spanish Society of Atherosclerosis, published in 2017 recommends the use of statins or statins and fenofibrate according to the cardiovascular risk and the levels of non-HDL-C.¹⁷ Patients with high cardiovascular risk and non-HDL ≥ 130 mg/dl should be treated with statins and if the TG and HDL-C objectives are not achieved, a fenofibrate should be added to the therapy.¹⁷ This document also recommends that patients with a very high cardiovascular risk or with diabetes and non-HDL-C ≥ 100 mg/dl should be treated with a statin and a fenofibrate.¹⁷ Therefore, physicians could have assumed that the patient had a high or very high cardiovascular risk. Triple therapy adding nicotinic acid can sometimes be required (although its frequent adverse effects limit its use)¹² and at the time at which the study was conducted it was not marketed and could only be obtained as a pharmacy preparation. While it has been published that gemfibrozil is the fibrate with greatest potential for interactions and its association with statins is contraindicated,¹² a considerable percentage of participants (around 20%) indicated that they partially or completely agree (16.23% and 2.92%, respectively) that it is suitable to associate with statins.

It could be interesting to correlate in further studies the current consumption of lipid-lowering drugs in Spain with the published recommendations and the study results. The Spanish Agency for Medicines and Medical Devices published a report about the consumption of lipid-lowering drugs in Spain, however, it only included the years from 2000 to 2012.¹⁸ During this period, lipid-lowering drugs increased a 442%, being statins the most consumed lipid-lowering drugs (89.3%) in 2012. The consumption of statins increased

a 522.6% and fibrates increased a 65%, mainly due to an increase of the consumption of fenofibrates (200%).¹⁸

Regarding the clinical cases posed in the questionnaire, it is important to highlight the heterogeneity in the response relating to the lipid target of a patient diagnosed with metabolic syndrome. About half of the participants responded that it would be LDL-C, and the remaining participants answered non-HDL-C (20%), TGs (15%), and HDL-C (9.14%). This discrepancy may be due to the absence of a response that covers the four options or a lack of a single criterion.

Notably, in the treatment approach and follow-up of the patients it is important to distinguish the clinical profile of each of them since AD is associated with various diseases. Hence, some responses will vary in the clinical practice when dealing with each patient on an individual basis.

Concerning the limitations of the study, the questionnaire has not been able to address all aspects related to the management and control of the disorder due to its complexity. One of them is the management of patients with diabetes and their treatment approach. Furthermore, the questionnaire did not include specific questions regarding the control of LDL-C levels or other risk factors since the study tried to focus on how PC physicians proceed once LDL-C objective is achieved. It should also be mentioned that the study did not include questions about the criteria for referring AD patients to specialized units. Neither have data been recorded about the management of treatment adherence or the treatment compliance, which is one of the keys to achieving optimal lipid control.² Additionally, the study includes only Spanish PC physicians therefore the study results must be interpreted in their context, however, it encourages the need to implement effective measures to improve the management of patients with AD. Lastly, participants were informed at the beginning of the questionnaire that the study was founded by the sponsor, response bias was not expected due to this issue, but it cannot be discarded.

Conclusions

It can be concluded that, despite the publication of clinical practice guidelines and recommendations, the awareness of healthcare professionals must continue to be raised as regards the importance of early detection and optimal control of the disease to limit its cardiovascular risk. It is important to establish strategies to increase knowledge of AD among health professionals. Likewise, there is a need for a greater number of observational studies that indicate if there are discrepancies between the published recommendations and the daily clinical practice of professionals.

Financial support

The study has been sponsored by Mylan—Spain.

Conflict of interest

Mylan EPD funded the development of this manuscript. The authors have no conflict of interest other than the funding of this study. The study participants were informed before

†Model
ARTERI-487; No. of Pages 7

ARTICLE IN PRESS

Management of atherogenic dyslipidemia in the primary care setting in Spain

7

answering the questionnaire, that the study was funded by Mylan EPD and that their answers were confidential.

Acknowledgments

The authors would like to thank Mariona Leria (responsible for pharmacovigilance at Mylan in Spain) and Ana López (assistant of Medical Department at Mylan in Spain) for their assistance and collaboration in the study.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2019.03.001>.

References

1. Millán Núñez-Cortés J, Pedro-Botet J, Brea-Hernando A, Díaz-Rodríguez A, González-Santos P, Hernández-Mijares A, et al. Consenso de expertos sobre propuestas para la mejora del manejo de la dislipemia aterogénica. *Rev Española Cardiol*. 2014;67:36–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.06.014>.
2. Millán Núñez-Cortés J, Díaz Rodríguez A, Blasco M. Guía Clínica Para La Detección PEF Diagnóstico Y Tratamiento de La Dislipemia Aterogénica En Atención Primaria. Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) Sociedad Española de Medicina de Familia; 2013.
3. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1512–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.02.034>.
4. Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea A, Díaz A, et al. Consensus document on the management of the atherogenic dyslipidaemia of the Spanish Society of Arteriosclerosis. *Clínica e Investig en Arterioscler (English Ed)*. 2017;29:86–91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.artere.2016.11.001>.
5. Foro Dislipidemia Aterogénica. Consenso multidisciplinar sobre dislipidemia aterogénica. *Clin Invest Arter*. 2014;25:83–91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2013.03.001>.
6. Pedro-Botet J, Mantilla-Morato T, Díaz-Rodríguez Á, Brea-Hernando Á, González-Santos P, Hernández-Mijares A, et al. El papel de la dislipemia aterogénica en las guías de práctica clínica. *Clínica e Investig en Arterioscler*. 2016;28:65–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2015.12.004>.
7. Guallar-Castillon P, Gil-Montero M, Leon-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008–2010: el estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:551–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2012.02.005>.
8. Pedro-Botet J, Flores-Le Roux JA, Mostaza JM, Pintó X, de la Cruz JJ, Banegas JR, et al. Dislipemia aterogénica: prevalencia y control en las unidades de lípidos. *Rev Clínica Española*. 2014;214:491–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2014.06.001>.
9. Kotseva K, Wood D, De Backer G. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:530–40, <http://dx.doi.org/10.1097/HJR.0b013e3283383f30>.
10. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskiran MR, Wiklund O, et al. Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias. *Rev Española Cardiol*. 2011;64:1168, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2011.09.014>, e1–1168.e60.
11. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999–3058, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>.
12. Pedro-Botet J, Millán J, Brea A, Díaz Á, González-Santos P, Hernández-Mijares A, et al. Decálogo de recomendaciones clínicas en dislipidemia aterogénica. *Clínica e Investig en Arterioscler*. 2014;26:38–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2013.11.007>.
13. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2011. Informe Sobre Oferta Y Necesidad de Especialistas Médicos En España. 2010–2025. Available from: <http://www.msp.es/novedades/docs/OfYneceEspMedicos.ESP.2010.2025.03.pdf> [accessed November 2015].
14. Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, Catapano AL, Cosentino F, Elisaf M, et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: a report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate–statin combination therapy. *Atheroscler Suppl*. 2015;19:1–12, [http://dx.doi.org/10.1016/S1567-5688\(15\)30001-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1567-5688(15)30001-5).
15. Millán J, Alegria E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC, González-Timón B, et al. Dislipemia en población diabética tratada con estatinas Resultados del estudio DYSIS en España. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:430–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.09.030>.
16. Consenso sobre tratamiento farmacológico de la dislipidemia aterogénica con terapia combinada estatina-fenofibrato. *Clínica e Investig en Arterioscler*. 2016;28:87–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2015.12.001>.
17. Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea Á, Díaz Á, et al. Documento de consenso sobre el manejo de la dislipemia aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clínica e Investig en Arterioscler*. 2017;29:86–91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2016.11.001>.
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos hipolipemiantes en España durante el periodo 2000–2012. *Inf Util Medicam U/HLP/V1/17012014*. 2014:1–4.

Please cite this article in press as: Díaz Rodríguez Á, et al. Management of atherogenic dyslipidemia in the primary care setting in Spain. *Clin Investig Arterioscler*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.03.001>

Model
SEMERG-1622; No. of Pages 7

ARTICLE IN PRESS

Semergen. 2020;xxx(xx):xxx-xxx



Medicina de Familia
SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



ORIGINAL

Diagnóstico de la dislipidemia aterogénica por los médicos de atención primaria en España

J. Capón Álvarez^{a,*}, A. Díaz Rodríguez^a, E. Méndez Rodríguez^a, N. Crespo García^a,
C. Cuello Estrada^a y J.A. Seco Calvo^c

^a Centro de Salud de Bembibre, Universidad de León. León, España

^c Universidad de León, IBIOMED, León, España

Recibido el 29 de abril de 2020; aceptado el 17 de julio de 2020

PALABRAS CLAVE

Dislipidemia
aterogénica;
Médicos de atención
primaria;
Diagnóstico

Resumen

Objetivo: Describir el manejo diagnóstico del paciente con dislipidemia aterogénica (DA) por los médicos de atención primaria (MAP).

Metodología: Estudio observacional, descriptivo, transversal, basado en un cuestionario estructurado. El contenido del cuestionario se basó en una revisión de la literatura y fue validado por 3 expertos en DA. Incluía 23 preguntas y estaba dirigido a médicos de atención primaria (AP). En este subestudio se analizaron las preguntas relacionadas con la detección y el diagnóstico de la DA.

Resultados: Un total de 1.029 MAP participaron en el estudio. El 96,99% afirmó que la DA es un factor determinante para el riesgo cardiovascular, incluso con cLDL en objetivos. El 88,43% evaluó el riesgo cardiovascular residual en su práctica clínica, solamente el 27,89% en prevención secundaria.

La mayoría de los MAP utilizaron como objetivo de control el cLDL vs. c-no-HDL (55,49% vs. 20,02%) en la DA. El 15,35% los TG y el 9,14% el cHDL.

Para el diagnóstico de DA el 82,22% empleó el CT, TG, cHDL y c-no-HDL. Los MAP usaron los índices aterogénicos CT/cHDL (53,06%) y cLDL/cHDL (49,56%), considerándolas útiles/muy útiles (86,30% y 85,04%, respectivamente), solamente el 28,08% empleó el índice TG/cHDL, considerándolo útil/muy útil el 69,29%.

Conclusiones: Los MAP tienen un alto grado de conocimiento de las guías, pero sigue persistiendo el infradiagnóstico, la heterogeneidad en la determinación de objetivos y bajo empleo del índice TG/cHDL para evaluar a estos pacientes. Se necesita una mayor concienciación para la detección y diagnóstico de la DA.

© 2020 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcaupon21@gmail.com (J. Capón Álvarez).

<https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.07.008>

1138-3593/© 2020 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Capón Álvarez J, et al. Diagnóstico de la dislipidemia aterogénica por los médicos de atención primaria en España. Semergen. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.07.008>

KEYWORDS

Atherogenic
dyslipidaemia;
Primary care
physicians;
Diagnosis

Diagnosis of atherogenic dyslipidaemia by primary care physicians in Spain**Abstract**

Objective: To describe the diagnostic management of patients with atherogenic dyslipidaemia (AD) by primary care physicians (PC).

Methodology: An observational, descriptive, cross-sectional study was conducted based on a structured questionnaire. The content of the questionnaire was based on a review of the literature, and was validated by 3 AD experts. It included 23 questions, and was addressed to primary care physicians (PC). This sub-study will analyse questions related to the detection and diagnosis of AD.

Results: A total of 1,029 PC participated in the study. Almost all (96.99%) said that DA is a determining factor for cardiovascular risk (CVR), even with LDL-C targets. Residual CVR was evaluated by 88.43% in their clinical practice, but only 27.89% in secondary prevention.

Most of the PCs used LDL-c-non-HDL-c (55.49% vs 20.02%) in AD as a control objective, and 15.35% used TG, and 9.14% HDL-C.

For the diagnosis of AD, 82.22% used TC, TG, HDL-C, and non-HDL-C. PC physicians used the TC / HDL-C atherogenic ratio (53.06%) and LDL-C / HDL-C ratio (49.56%), considering them useful / very useful (86.30% and 85.04%, respectively), with only 28.08% using the TG / HDL-C index, with 69.29% considering it useful / very useful.

Conclusions: The PCs have a high level of knowledge of the guidelines. Underdiagnosis continues, with heterogeneity in determining objectives, and low use of the TG / HDL-C index to evaluate these patients. Greater awareness is needed for the detection and diagnosis of AD.

© 2020 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La dislipidemia aterogénica (DA) es una alteración lipídica y lipoproteica asociada a un riesgo cardiovascular (RCV) elevado¹, y que se caracteriza por la asociación de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) bajo, triglicéridos elevados (TG) y alta proporción de partículas LDL pequeñas y densas (fenotipo lipoproteico aterogénico), con o sin incremento moderado de cLDL. Este RCV está presente incluso en individuos con cLDL «normal». Esta dislipidemia se suele acompañar de un incremento del colesterol no HDL (c-no-HDL) y aumento de lipoproteínas con apoB (apoB)²⁻⁵.

La prevalencia de la DA varía entre el 3% (ENRICA)⁶, 6% en población laboral (ICARIA)⁷, 10% en atención primaria (ENRICA)⁶, 14,8% en las consultas de atención primaria (IBERICAN)⁸ y el 18% en unidades de lípidos (EDICONDIS-ULISEA)⁹, mientras que a nivel europeo se sitúa en el 20%, y el 55% permanece sin tratar (EURICA)¹⁰. Además está presente en el 34% de los diabéticos, el 21% de los pacientes de alto riesgo con cLDL controlado, y entre el 21% y el 34% de los pacientes con antecedentes de enfermedad vascular de alguna localización (coronaria, cerebral o arterial periférica)¹¹.

La DA se expresa fenotípicamente en los pacientes obesos, diabéticos tipo 2¹², síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular arteriosclerótica establecida (ECV), enfermedad renal crónica (IRC) e hiperlipidemia familiar combinada^{2,4}.

A pesar de que las guías de práctica clínica definen claramente el alto riesgo cardiovascular asociado a la DA, y ofrecen herramientas de ayuda para su diagnóstico, sigue

habiendo un infradiagnóstico, y por lo tanto, un tratamiento insuficiente de DA en atención primaria^{13,14}. El presente estudio se plantea con el objetivo de manejo diagnóstico del paciente con DA en la práctica clínica rutinaria por los médicos de atención primaria.

Metodología**Diseño y población a estudio**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal que se llevó a cabo con la realización de un cuestionario estructurado electrónico diseñado para este proyecto, y dirigido a médicos de atención primaria con experiencia en el manejo de la DA en el sistema sanitario español. El cuestionario electrónico estaba disponible en un portal web al que se podía acceder a través de una contraseña individual e intransferible proporcionada por la CRO Outcomes'10, obtenida por el usuario en el momento del registro. Los resultados de CRO Outcomes'10 monitorizaron la conducta del estudio. Todos los datos ingresados en la base de datos se verificaron cuando fue necesario.

El trabajo de campo tuvo lugar entre el 21 de abril y el 29 de julio de 2016. La elección de la muestra se realizó mediante muestreo por conglomerados, en el que las unidades primarias fueron las comunidades autónomas, las unidades secundarias las áreas de salud y las unidades terciarias los médicos de atención primaria. Se utilizaron como criterios de inclusión ser médico de Atención Primaria, la participación voluntaria, firmar el consentimiento informado, haber ejercido su profesión durante al menos 5 años,

estar trabajando en el Sistema Nacional de Salud, no haber recibido formación previa relacionada con DA y responder al cuestionario electrónico en función de su práctica clínica habitual. Se excluyeron del estudio los médicos con menos de 5 años de experiencia, los que no trabajaban en el Sistema Nacional de Salud y los que habían recibido formación previa sobre DA.

El tamaño mínimo de la muestra (1.009 médicos de atención primaria) se estimó en función del supuesto de la máxima variabilidad, el número de médicos de atención primaria que ejercen su profesión en el sistema público de salud español en 2015, excluyendo pediatras de atención primaria (28.480)¹⁵, un nivel de confianza del 99% y un error de precisión del 4%.

Diseño del cuestionario

Se desarrolló un cuestionario estructurado electrónico específico para la recopilación de datos. El contenido del cuestionario se basó en la información recopilada mediante una revisión de la literatura sobre el diagnóstico de la DA en la práctica clínica habitual. El cuestionario fue validado por 3 expertos de investigación clínica, y en el manejo de DA de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA).

El cuestionario del estudio constaba de 23 ítems en 4 secciones: 1) riesgo cardiovascular residual (3 ítems); 2) aspectos generales de DA (4 ítems); 3) diagnóstico de DA (5 ítems); y 4) tratamiento de DA (11 ítems). Las preguntas fueron formuladas con respuestas politómicas cerradas o categorizadas. Siete preguntas requirieron respuestas a través de una escala Likert con valores de 1 a 4 (no útil-muy útil) o 1 a 5 (completamente en desacuerdo-totalmente de acuerdo) (material complementario). En este artículo se analizan las variables sociodemográficas de los participantes (edad, sexo, años de profesión, antecedentes personales de EA, provincia en la que practicaron su profesión y el área donde se encontraba su centro de salud y el diagnóstico de la DA).

VARIABLES A ESTUDIO

En este artículo se analizan las variables sociodemográficas de los participantes (edad, sexo, años de profesión, antecedentes personales de EA, provincia en la que practicaron su profesión y el área donde se ubicó su centro de salud —rural [< 5.000 habitantes], semiurbano [5.000 a 19.999 habitantes], o urbano [≥ 20.000 habitantes]— y antecedentes de DA). Concepto de riesgo cardiovascular residual lipídico (riesgo que persiste después de lograr los objetivos de control lipídicos primarios de cLDL, atribuido a la DA, que les confiere un alto riesgo cardiovascular). Concepto de DA (TG > 150 mg/dl, cHDL < 40 mg/dl en hombres y < 45 mg/dl en mujeres, cLDL > 100 mg/dl, colesterol no-HDL [c-no-HDL] > 130 mg/dl) y aumento de LDL pequeñas y densas (TG/cHDL > 2) y métodos diagnósticos para el diagnóstico de DA (perfil lipídico completo: colesterol total [CT], TG, cHDL, cLDL, colesterol no-HDL) e índices aterogénicos usados con más frecuencia (TG/cHDL, CT/cHDL, cLDL/cHDL, ApoB/ApoA, c-no-HDL/cHDL, cLDL/apoB) que cada participante tuvo que responder con qué frecuencia las usaron

(nunca, casi nunca, a menudo o con mucha frecuencia) según una escala de Likert.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico STATA versión 14. Se utilizaron tablas de frecuencia para detectar anomalías en la introducción de cada una de las variables de estudio y tablas de contingencia para detectar casos repetidos o inconsistentes. En todas las pruebas estadísticas los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$. La prueba Chi-cuadrado se usó para comparar las variables categóricas entre los grupos. Kruskal-Wallis se realizaron para comparar variables continuas entre subgrupos. Las frecuencias relativas y absolutas se calcularon para variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se estimaron las medias, las desviaciones estándar y la distribución de los percentiles. Con respecto a las preguntas cuyas respuestas se puntuaron mediante una escala Likert se calcularon las frecuencias relativas y absolutas y los intervalos de confianza del 95%.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid. Todos los participantes recibieron información relevante para el estudio y dieron su consentimiento para participar en él.

Resultados

Características sociodemográficas de la muestra

Se incluyeron en el estudio 1.029 médicos de atención primaria (67,06% hombres). La edad promedio de los participantes fue de 53,48 años (DE: 7,78) y el número promedio de años de actividad profesional fue de 26,54 (DE: 8,29). La mayoría de los participantes ejerció su profesión en centros ubicados en áreas urbanas (55,9%), seguidos por áreas semiurbanas (26,4%) y áreas rurales (17,7%). Los participantes atendieron a una media de 79,9 (DE: 89,85) pacientes con DA por mes (tabla 1).

Participaron médicos de todas las comunidades autónomas españolas, siendo Andalucía, la Comunidad Valenciana y la Comunidad de Madrid las más representadas (15,5%, 13,9% y 10,1%, respectivamente), las menos representadas fueron Baleares, La Rioja, Ceuta y Melilla (1,26%, 1,17% y 0,29% respectivamente) (tabla 2).

Diagnóstico de la dislipidemia aterogénica

El 76,68% respondió que las principales características de la DA son: cHDL bajo, TG elevados y partículas elevadas pequeñas y densas de cLDL. El 93% de los médicos consideraron que los 3 fenotipos: enfermedad coronaria temprana, síndrome metabólico y DM2 están asociados con la DA.

El 63,56% afirmó que el riesgo residual de origen lipídico es el riesgo que persiste después de tratar al paciente con estatinas y lograr los objetivos de cLDL. El 96,02%

Tabla 1 Características sociodemográficas de los participantes

Características	N = 1.029 (%)
<i>Edad [media (DS)], años</i>	53,47 (7,78)
<i>Sexo</i>	
Varones, n (%)	690 (67,06)
Mujeres, n (%)	339 (32,94)
<i>Área donde se ejerce la profesión, n (%)</i>	
Rural (< 5.000 habitantes)	182 (17,69)
Semi-urbano (5.000-19.999 habitantes)	271 (26,34)
Urbano (\geq 20.000 habitantes)	576 (55,98)
<i>Años ejerciendo la profesión [media (DS)], años</i>	26,54 (829)
<i>Historia personal de DA, n (%)</i>	
Sí	147 (14,29)
No	882 (85,71)

DA: dislipidemia aterogénica; DS: desviación estándar; n: tamaño; %: porcentaje.

Tabla 2 Distribución de médicos por comunidades autónomas

Comunidad Autónoma	Médicos de familia 2015	N	Porcentaje
Andalucía	4.826	159	15,45
Comunidad Valenciana	2.762	143	13,90
Madrid	3.505	104	10,11
Galicia	1.857	100	9,72
Cataluña	4.397	82	7,97
Castilla y León	2.332	71	6,90
Canarias	1.174	69	6,71
Murcia	830	58	5,64
Castilla-La Mancha	1.344	50	4,86
Aragón	959	44	4,28
País Vasco	1.456	41	3,98
Extremadura	813	26	2,53
Asturias	655	25	2,43
Navarra	390	15	1,46
Cantabria	365	14	1,36
Baleares	530	13	1,26
La Rioja	216	12	1,17
Ceuta y Melilla	69	3	0,29
Total	28.480	1.029	100,00

respondió que este riesgo residual se debe a la DA. El factor más determinante para la evaluación de la DA en la práctica clínica habitual fue el riesgo cardiovascular aumentado, que confiere la DA para el 87,56% de médicos de atención primaria. El 88,43% evaluó el riesgo cardiovascular residual en su práctica clínica, sin embargo solo el 27,89% lo evaluó en prevención secundaria.

La mayoría de los médicos (82,22%) consideró que para el diagnóstico de la DA es esencial conocer los siguientes

Tabla 3 Diagnóstico de la dislipidemia aterogénica

¿Cuáles son las características de la DA?	N	Porcentaje
cHDL bajo, TG elevados, partículas LDL pequeñas y densas elevadas	789	76,68
cHDL bajo, TG elevados	128	12,44
Niveles normales o moderadamente elevados de cLDL y fenotipo de LDL pequeñas y densas	68	6,61
cLDL elevado	44	4,28
Total	1029	100,00
¿Qué fenotipo se asociado a dislipidemia aterogénica?	N	Porcentaje
Enfermedad coronaria temprana	14	1,36
Síndrome metabólico	36	3,50
Diabetes mellitus tipo 2	22	2,14
Todas las anteriores	957	93,00
Total	1029	100,00
¿Qué partes del perfil de lípidos considera esenciales para evaluar a un paciente con DA?	N	Porcentaje
Colesterol total, TG, cHDL, cLDL-C y c-no-HDL	846	82,22%
Colesterol total, TG y cHDL	167	16,23%
Colesterol total y cHDL	13	1,26%
Colesterol total	3	0,29%
Total	1.029	100,00%
En un paciente con síndrome metabólico, ¿cuál sería el objetivo para el control de los lípidos?	N	Porcentaje
cLDL	571	55,49%
c-no-HDL	206	20,02%
Triglicéridos	158	15,35%
cHDL	94	9,14%
Total	1.029	100,00%

componentes del perfil lipídico: CT, TG, cHDL, cLDL y c-no-HDL.

El objetivo principal de control lipídico en los pacientes diagnosticados DA fue el cLDL para 55,49% de los médicos, el c-no-HDL para el 20,02%, los TG para el 15,35% y el cHDL para el 9,14%.

El 93,68% de los médicos puede solicitar el perfil lipídico completo y evaluar cada una de sus fracciones sin restricciones en sus ámbitos de trabajo.

Empleo de los índices aterogénicos

El CT/cHDL es la relación más utilizada, a menudo o muy a menudo fue utilizada por un 53,06% de médicos (n = 546), la relación cLDL/cHDL se empleó por el 49,56% (n = 510) de médicos y la relación TG/cHDL se empleó por el 28,08% (n = 289) (tabla 3). Cuando se les preguntó por la utilidad de estos índices aterogénicos en su práctica clínica habitual el 39,36% (n = 405) afirmó que el cLDL/cHDL fue muy útil,

Tabla 4 Empleo y utilidad de los índices aterogénicos

¿Con qué frecuencia usa las siguientes proporciones de lipoproteínas en el diagnóstico de la DA?						
Índices aterogénicos	Nunca n (%)	Casi nunca n (%)	A veces n (%)	A menudo n (%)	Muy a menudo n (%)	Total N
CT/cHDL	134 (13,02)	124 (12,05)	225 (21,87)	302 (29,35)	244 (23,71)	1.029
cLDL/cHDL	149 (14,48)	143 (13,90)	227 (22,06)	294 (28,57)	216 (20,99)	1.029
ApoB/Apo AI	617 (59,96)	253 (24,59)	112 (10,88)	34 (3,30)	13 (1,26)	1.029
C-no-HDL/cHDL	447 (43,44)	271 (26,34)	200 (19,44)	71 (6,90)	40 (3,89)	1.029
TG/cHDL	277 (26,92)	213 (20,70)	250 (24,30)	180 (17,49)	109 (10,59)	1.029
cLDL/ApoB	621 (60,35)	260 (25,27)	99 (9,62)	36 (3,50)	13 (1,26)	1.029

¿Qué utilidad tienen los índices aterogénicos en la práctica clínica, incluso si no los usa?					
Índices Aterogénicos	No usa n (%)	Poco útil n (%)	Útil n (%)	Muy útil n (%)	Total (n)
CT/cHDL	25 (2,43)	116 (11,27)	509 (49,47)	379 (36,83)	1029
cLDL/cHDL	29 (2,82)	125 (12,15)	470 (45,68)	405 (39,36)	1029
ApoB/Apo AI	94 (9,14)	324 (31,49)	444 (43,15)	167 (16,23)	1029
C-no-HDL/cHDL	88 (8,55)	325 (31,58)	483 (46,94)	133 (12,93)	1029
TG/cHDL	62 (6,03)	254 (24,68)	464 (45,09)	249 (24,20)	1029
cLDL/ApoB	107 (10,40)	347 (33,72)	434 (42,18)	141 (13,70)	1029

ApoA1: apolipoproteína A1; ApoB: apolipoproteína B; cHDL-C: colesterol transportado por las lipoproteínas de alta intensidad; cLDL: colesterol transportado por las lipoproteínas de baja intensidad; CT: colesterol total; N: muestra; TG: triglicéridos; %: porcentaje.

seguido del 36,83% (n=379) que creyó de más utilidad el CT/cHDL y el 24,20% (n=249) consideró más útil el TG/cHDL (tabla 4).

Análisis de subgrupos asociados al diagnóstico de dislipidemia aterogénica

Se realizaron análisis de subgrupos para evaluar si las respuestas relacionadas con el diagnóstico de DA están asociadas a las variables sociodemográficas, localización y comunidad autónoma de los médicos. No se pudo establecer ninguna relación entre las variables y las respuestas ($p > 0,05$). Se evaluó por edad de los médicos ($p = 0,575$), por sexo ($p = 0,35$), años de ejercicio de la profesión ($p = 0,107$), localización del centro de salud ($p = 0,475$) y comunidad autónoma ($p = 0,675$).

Discusión

Los resultados de nuestro estudio muestran que el 96,99% de los médicos afirmó que la DA es un factor determinante para el RCV, incluso con cLDL en objetivos. El 88,43% evaluó el RCV residual en su práctica clínica, aunque solamente lo hizo el 27,89% en prevención secundaria. La mayoría utilizó como objetivo de control el cLDL (55,49%) frente al c-no-HDL (20,02%) en la DA. El 82,22% utilizó para el diagnóstico de DA el CT, TG, cLDL, cHDL y c-no-HDL. Los índices aterogénicos más utilizados fueron el CT/cHDL (53,06%) y cLDL/cHDL (49,56%), considerándolas útiles/muy útiles (86,30% y 85,04%, respectivamente), solamente el 28,08% empleó el índice TG/cHDL, considerándolo útil/muy útil el 69,29%, en una muestra de médicos de AP de toda España, la mayoría hombres (67,06%), con una edad media de 53

años (DE: 7,78) y una experiencia media de 25 años (DE: 8,29), que trabajan mayoritariamente en el ámbito urbano y semiurbano, y con menor frecuencia en el ámbito rural, de todas las comunidades autónomas, que respondieron a nuestro cuestionario electrónico voluntariamente una vez incluidos en el estudio.

El estudio se ha centrado en los médicos de atención primaria, ya que representan la puerta de entrada al sistema sanitario y el primer nivel asistencial de atención médica y, por lo tanto, son actores clave en la detección temprana de la enfermedad. La gran experiencia de los participantes hace suponer que estén familiarizados con el manejo de estos pacientes.

En España el consenso sobre DA recomienda para el diagnóstico de la DA y las guías ESAC/EAS una *detección oportuna* de casos en aquellos fenotipos que predisponen a la DA^{4,16,17}, en los que se recomienda realizar un perfil lipídico completo (colesterol total, TG, cHDL, cLDL). Esto es conocido por la inmensa mayoría de los médicos incluidos en nuestro estudio, mejorando los datos del estudio DAT-AP realizado en España sobre abordaje de perfiles de pacientes por los médicos de atención primaria, que en los pacientes con riesgo residual determinaron el CT y cLDL en un 74% de los casos frente al perfil lipídico completo en un 7,5%¹⁸.

No existen otros estudios similares para la comparación con los resultados obtenidos en nuestro estudio, por lo que comparamos estos resultados con las recomendaciones de las guías.

Para la *confirmación diagnóstica* es necesario disponer, al menos, de 2 determinaciones del perfil lipídico completo separadas por un intervalo superior a una semana e inferior a los 3 meses. Adicionalmente se realizará el cálculo del c-no-HDL, índice TG/cHDL e índice CT/cHDL¹⁹ en el ámbito de la atención primaria.

Uno de los resultados más llamativos de este estudio es el alto grado de confusión que tienen los médicos de atención primaria en cuanto a los objetivos de control. En un paciente con DA típica (síndrome metabólico) solamente la mitad de ellos (55,49%) manifiestan que el cLDL es el objetivo primario de control, una quinta parte (20%) indican que es el c-no-HDL, el 15,5% los TG y el 9,9% el cHDL. Estos datos ponen de manifiesto nuevamente que aunque los médicos conocen bien las guías, luego no las aplican de forma correcta. También pone de manifiesto la heterogeneidad en el empleo de objetivos en estos pacientes.

Cabe señalar que el cLDL se utiliza en la práctica clínica como objetivo primario de control lipídico y como predictor de ECV. El c-no-HDL engloba todas las partículas aterogénicas (VLDL, remanentes de quilomicrones, IDL, LDL y partículas LDL pequeñas y densas), nos da información de la concentración total de lípidos aterogénicos, considerándose en la actualidad mejor predictor de ECV que el cLDL y mejor objetivo de control lipídico, especialmente en presencia de triglicéridos elevados y DA^{20,21}. La evaluación c-no-HDL se recomienda para la evaluación de riesgos, diagnóstico y tratamiento, particularmente en personas con niveles altos de TG, DM, obesidad o niveles muy bajos de cLDL^{4,16,17,22}.

En los pacientes con DA el principal predictor de riesgo, y por ello el objetivo primario de control es el c-no-HDL. El cálculo del c-no-HDL se establece como objetivo para cada nivel de RCV²³. Sus valores se han establecido como los del objetivo de cLDL más 30 mg/dl^{4,16,17,22}. En consecuencia, el objetivo de c-no-HDL y apoB serán: en moderado RCV < 130 mg/dl y < 100 mg/dl, respectivamente; en alto RCV < 100 mg/dl y < 80 mg/dl, respectivamente y en muy alto RCV < 85 mg/dl y < 65 mg/dl, respectivamente^{4,16,17,22}.

Los TG y el cHDL no se consideran objetivos terapéuticos, siendo recomendables cifras de TG < 150 mg/dl y de cHDL > 40 mg/dl en hombres y > 45 mg/dl en mujeres^{4,16,17,22}.

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto el bajo grado de utilización de los índices aterogénicos en general por los médicos de atención primaria, siendo los más usados en la práctica clínica de los médicos encuestados el CT/cHDL y el cLDL/cHDL. El índice TG/cHDL solo se utiliza en una quinta parte de los pacientes, y para el diagnóstico adecuado de la DA los índices más empleados deben ser el CT/cHDL y especialmente el índice TG/cHDL, que cuando es superior a 2 indica de forma indirecta alta proporción de LDL pequeñas y densas, y se debería usar de forma rutinaria en los pacientes con DA^{4,22,24}.

Limitaciones del estudio

Este estudio tiene algunas de las limitaciones inherentes al diseño observacional, incluida su susceptibilidad al sesgo y la confusión, su incapacidad para definir la causalidad. Aunque se realizó un muestreo por conglomerados, debido a que uno de los criterios de inclusión era que los médicos tuvieran experiencia de más de 5 años, pudo inducir sesgos de selección, y a la representatividad por comunidades autónomas. Dado que este estudio se basa en un cuestionario electrónico, los participantes podrían malinterpretar algunas preguntas pudiendo producir sesgos de información, por lo que estos datos describen una imagen del manejo diagnóstico de la DA que debe ser confirmada por otros estudios.

Además, la extrapolación de los resultados debe realizarse con precaución, ya que los participantes pueden no representar a todos los médicos de atención primaria en España.

Conclusiones

Aunque los médicos de atención primaria tienen un alto grado de conocimiento de las guías, en la práctica clínica siguen persistiendo un alto grado de infradiagnóstico y una gran heterogeneidad a la hora de definir los objetivos de control en estos pacientes; sin embargo, es necesario continuar aumentando la conciencia sobre la importancia de la detección temprana y el control óptimo de la DA para reducir el riesgo cardiovascular de los pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.semerg.2020.07.008](https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.07.008).

Bibliografía

- Carey VJ, Bishop L, Laranjo N, Harshfield BJ, Kwiat C, Sacks FM. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *Am J Cardiol*. 2010;106:757–63.
- Ferrari R, Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, Cosentino F, Elisaf M, et al. Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidaemia. *Eur Heart J*. 2016;18 Suppl C:C2–12.
- Núñez-Cortés JM, Pedro-Botet J, Brea-Hernando Á, Díaz-Rodríguez Á, González-Santos P, Hernández-Mijares, et al. Consenso de expertos sobre propuestas para la mejora del manejo de la dislipidemia aterogénica. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:36–44.
- Ascaso JF, Pintó X, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea Á, et al. Dislipidemia aterogénica 2019. Documento de consenso del grupo de dislipidemia aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2019.11.004>.
- Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: A meta-analysis. *JAMA*. 2012;307:1302–9.
- Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010: el estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:551–8.
- Cabrera M, Sánchez-Chaparro MA, Valdivielso P, Quevedo-Aguado L, Catalina-Romero C, Fernández-Labandera C, et al. Prevalence of atherogenic dyslipidemia: Association with risk factors and cardiovascular risk in Spanish working population. "ICARIA" study. *Atherosclerosis*. 2014;235:562–9.
- Cinza Sanjurjo S, Llisterri Caro JL, Barquilla García A, Polo García J, Velilla Zancada S, Rodríguez Roca GC, et al. [Description of the sample, design and methods of the study

+Model
SEMERG-1622; No. of Pages 7

ARTICLE IN PRESS

Diagnóstico de la dislipidemia aterogénica por atención primaria en España

7

- for the identification of the Spanish population at cardiovascular and renal risk (IBERICAN)]. *Semergen*. 2020;46:4–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semereg.2019.10.006>.
9. Pedro-Botet J, Flores-Le Roux JA, Mostaza JM, Pintó X, de la Cruz JJ, Banegas JR. en nombre del grupo de investigadores EDICONDIS-ULISEA. Atherogenic dyslipidemia: Prevalence and management in lipid clinics. *Rev Clin Esp*. 2014;214:491–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2014.06.001>.
 10. Halcox JP, Banegas JR, Roy C, Dallongeville J, de Backer G, Guallar E, et al. Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURIKA, a cross-sectional observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:160, <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-017-0591-5>.
 11. Millán Núñez-Cortés J, Pedro-Botet Montoya J, Pintó Sala J, y Residual Risk reduction initiative y Grupo de Trabajo sobre dislipidemia aterogénica. Dislipidemia aterogénica y riesgo residual. Estado de la cuestión en 2014. *Clin Investig Arterioscler*. 2014;26:287–92.
 12. Valensi P, Avignon A, Sultan A, Chanu B, Nguyen MT, Cosson E. Atherogenic dyslipidemia and risk of silent coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:104.
 13. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al., European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: Evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32:1345–61.
 14. Expert dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia-full report. *J Clin Lipidol*. 2014;8:29–60.
 15. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2011. Informe sobre oferta y necesidad de especialistas médicos en España. 2010-2025 [consultado Feb 2020]. Disponible en: http://www.mspes.es/novedades/docs/OfYneceEspMedicos_ESP_2010_2025_03.pdf.
 16. Millán Núñez-Cortés J, Díaz Rodríguez A, Blasco M, Pérez Escanilla F. Guía clínica para la detección, diagnóstico y tratamiento de la dislipidemia aterogénica en atención primaria. 2013. Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen), Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) y Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMGM).
 17. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2019;00:1–78, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
 18. Díaz Rodríguez A, Cumplido AS, Nuñez-Cortés JM, Rodríguez de Miguel M, Orera-Peña ML. The application of atherogenic dyslipidaemia consensus recommendations in the primary care setting. DAT-AP study. *Clin Investig Arterioscler*. 2017;29:178–84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2017.04.003>.
 19. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:757–65.
 20. Millán J, Hernández-Mijares A, Ascaso JF, Blasco M, Brea A, Díaz A, et al. Grupo de trabajo sobre dislipidemia aterogénica. Sociedad Española de Arteriosclerosis. La auténtica dimensión del colesterol-no-HDL: colesterol aterogénico. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28:265–70.
 21. Varbo A, Benn M, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a cause of ischemic heart disease: Evidence, definition, measurement, atherogenicity, high risk patients, and present and future treatment. *Pharmacol Ther*. 2014;141:358–67.
 22. Pedro-Botet J, Ascaso JF, Blasco M, Brea A, Díaz A, Hernández-Mijares A, et al. Grupo de trabajo sobre dislipidemia aterogénica, Sociedad Española de Arteriosclerosis. Triglycerides HDL cholesterol and atherogenic dyslipidaemia in the 2019 European guidelines for the management of dyslipidaemias. *Clin Investig Arterioscler*. 2020;piiS0214–9168:30004–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2019.12.003>.
 23. Puri R, Nissen SE, Shao M, Elshazly MB, Kataoka Y, Kapadia SR, et al. Non-HDL cholesterol and triglycerides: Implications for coronary atheroma progression and clinical events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:2220–8.
 24. Yokoyama K, Tani S, Matsuo R, Matsumoto N. Increased triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio may be associated with reduction in the low-density lipoprotein particle size: Assessment of atherosclerotic cardiovascular disease risk. *Heart Vessels*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1007/s00380-018-1247-9>.

Cómo citar este artículo: Capón Álvarez J, et al. Diagnóstico de la dislipidemia aterogénica por los médicos de atención primaria en España. *Semergen*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.semereg.2020.07.008>

