



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia
“Dr. Dacio Crespo”

GRADO EN ENFERMERÍA
Curso académico 2015 - 2016

Trabajo Fin de Grado

**Colesterol y aterosclerosis:
consecuencias clínicas**
Revisión bibliográfica

Alumno: Andrea Arranz García

Tutor: Dra. Mónica Fernández Salim

Junio, 2016

ÍNDICE

1.RESUMEN.....	2
2.INTRODUCCIÓN.....	3
Colesterol.....	4
Lipoproteínas	6
Justificación	12
Objetivos	12
3. MATERIAL Y MÉTODOS	13
Criterios de inclusión y exclusión.....	15
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	16
Formación de la placa.....	16
Consecuencias clínicas.....	18
Prevención y tratamiento.	21
5. CONCLUSIONES.....	28
6. BIBLIOGRAFÍA.....	29
ANEXO I.....	35
ANEXO II.....	36
ANEXO III.....	37
ANEXO IV.....	38

1. RESUMEN

Introducción. El colesterol, lípido esteroide, destaca por ser el causante de diversas patologías. Componente principal de las membranas plasmáticas, precisa de lipoproteínas para su transporte y metabolismo. Éste es un proceso complejo dividido en tres fases: exógena, endógena y transporte reverso. La realización de una revisión bibliográfica es de interés sanitario para identificar las consecuencias clínicas de la aterosclerosis, patología que produce la acumulación de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en las arterias de mediano y gran calibre.

Objetivo. Identificar las consecuencias clínicas de la aterosclerosis y posibilidades de tratamiento.

Material y métodos. Tras la formulación de la pregunta PICO, se realiza una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos durante los meses de noviembre de 2015 a febrero de 2016, siguiendo unos criterios de inclusión y exclusión específicos.

Resultados y discusión. La aterosclerosis, desencadenada por un exceso de colesterol LDL, entre otros factores, es un proceso complejo para el cual diversos autores realizaron una clasificación de las lesiones que se producen en las paredes arteriales, entre las que destaca la clasificación de Stary. Las placas de ateroma originan diversas manifestaciones clínicas por estenosis e isquemia, destacando el Infarto de Miocardio, por su gran morbimortalidad. Esta patología, tratada actualmente con estatinas, podría tener una nueva ventana terapéutica, aumentando el colesterol HDL mediante diferentes intervenciones.

Conclusiones. El diagnóstico de la enfermedad subclínica reduciría las tasas de mortalidad producidas por esta patología. Investigar sobre distintos métodos de aumentar el colesterol HDL será importante para que enfermería actúe contra esta patología.

Palabras clave: Colesterol, Aterosclerosis, Infarto de Miocardio, colesterol HDL, Tratamiento.

2. INTRODUCCIÓN

Los lípidos son biomoléculas orgánicas, es decir, moléculas que forman parte de la materia viva compuestas básicamente por bioelementos primarios, Oxígeno, Carbono e Hidrógeno, y que además pueden contener otros bioelementos como Azufre, Fósforo y Nitrógeno. Estas moléculas no son solubles en agua, pero sí lo son en disolventes orgánicos no polares, como el éter, cloroformo o el benceno¹. A pesar de constituir un grupo de moléculas muy heterogéneo, presentan unas funciones generales²:

1. Función de reserva energética. Los lípidos son la principal fuente de energía, aportando 9 kilocalorías (Kcal) por cada gramo. Además se almacenan en forma de depósitos en el tejido adiposo, de manera que es la principal reserva energética del organismo.
2. Función estructural. Componentes de las membranas celulares, forman las bicapas lipídicas. Además recubren órganos, dándoles consistencia y protegiendo mecánicamente sus superficies.
3. Función biocatalizadora. Los lípidos favorecen diversas reacciones químicas que se producen en el organismo, ya que forman parte de hormonas esteroideas, prostaglandinas y vitaminas lipídicas.

Al ser un grupo de biomoléculas muy heterogéneo, se pueden encontrar diversas clasificaciones.

Atendiendo a su estructura, los lípidos se pueden clasificar en³:

- Ácidos grasos. Son ácidos carboxílicos con grupos laterales hidrocarbonados de cadena larga, que generalmente se encuentran en forma esterificada como componentes principales de diversos tipos de lípidos.
- Triacilgliceroles/triglicéridos. Sustancias no polares, son triésteres de glicerol con ácidos grasos. Funcionan como reservorio de energía, siendo los más abundantes.
- Glicerofosfolípidos. Componentes lipídicos principales de las membranas biológicas. Son moléculas anfifílicas con colas alifáticas no polares y cabezas polares.

- Esfingolípidos. Componentes principales de las membranas. Derivados del aminoalcohol esfingosina.
- Esteroides. Derivados del ciclopentanoperhidrofenantreno, compuesto que presenta cuatro anillos fusionados no planares (a-d), siendo el colesterol el esteroide más abundante.

Otra clasificación, de interés en bioquímica clínica, es la que se puede ver en la Tabla I⁴:

Tabla I. Clasificación de los lípidos de interés en Bioquímica Clínica⁴	
Esteroides derivados del ciclopentanoperhidrofenantreno	Colesterol
	Hormonas esteroideas
	Ácidos biliares
	Vitamina D
Ácidos grasos	Alifáticos
	Prostaglandinas
Esteres del glycerol	Triglicéridos
	Fosfoglicéridos
Derivados de la esfingosina	Fosfoesfingosina
	Glicoesfingolípidos
Polímeros del isopreno (terpenos)	Vitamina A
	Vitamina E
	Vitamina K

Dentro de esta clasificación, cabe destacar el colesterol, como lípido causante de diversas patologías.

Colesterol

Como ya se ha mencionado, el colesterol es un lípido esteroide, componente principal de las membranas plasmáticas animales, constituyendo el 30 – 40% de los lípidos que forman las membranas. Su grupo polar hidroxilo (-OH) le otorga un débil carácter anfipático, es decir, presenta un extremo apolar (hidrófobo) y otro extremo polar (hidrófilo). Los anillos fusionados le proporcionan mayor rigidez que la de otros lípidos de membrana. Dentro del organismo, el colesterol puede sufrir reacciones de

esterificación con ácidos grasos de cadena larga, pudiéndose diferenciar así moléculas de colesterol libre y moléculas de colesterol esterificado¹.

Este compuesto incluye en su estructura¹:

- Un núcleo formado por un ciclopentanoperhidroferantreno, constituido por cuatro anillos, 3 de ellos, A, B y C, formados por 6 carbonos, y el último, D, formado por 5. Estos anillos fusionados no permiten rotación alrededor de los enlaces C-C.
- Un grupo hidroxilo en el carbono 3 del anillo A.
- Doble enlace entre los carbonos 5 y 6 del anillo B.
- Cadena hidrocarbonada ramificada de ocho carbonos unida al carbono 17 del anillo D.
- Dos grupos metilo (CH₃) en los carbonos 10 y 13 del anillo B y C.

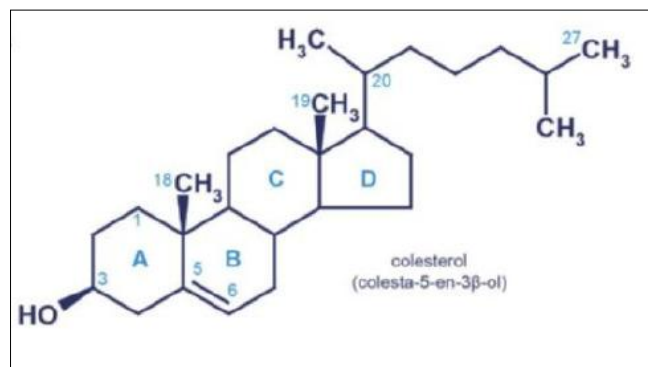


Figura 1. Estructura del colesterol ¹²

Además de ser componente estructural básico del esqueleto de las membranas celulares, el colesterol tiene otras funciones, tales como⁵:

- Reducción permeabilidad de los protones y de los iones de sodio, participando en la transmisión de señales⁵.
- Intervención en los procesos de fagocitosis (limpieza de residuos orgánicos)⁵.
- Precursor para la síntesis de otros compuestos como: sales biliares, hormonas esteroideas, corticoides y vitamina D⁵.

Existen dos fuentes de obtención de colesterol: la fuente exógena, es decir, a través de la dieta, y la fuente endógena, ya que el hígado tiene capacidad de biosíntesis de

colesterol. Al tratarse de un componente insoluble en agua, el colesterol precisa de unas estructuras especiales que permitan su transporte y metabolismo, denominadas lipoproteínas⁶.

Lipoproteínas

Las lipoproteínas son complejos macromoleculares de naturaleza lipoproteoglucídicas, heterogéneos desde el punto de vista fisicoquímico, inmunológico y metabólico, íntimamente relacionadas entre sí, dotados de un poder funcional importante en el transporte y metabolismo de los lípidos⁷. Presentan diversas funciones, como⁷:

- Transporte de lípidos a órganos específicos.
- Mediación en la secreción de lípidos de las células de origen.
- Hacer accesible los lípidos a enzimas
- Cambiar o transferir lípidos de una fracción lipoproteica a otra o interaccionar con los receptores celulares para el catabolismo de las lipoproteínas en dicha célula.

Estructuralmente, las lipoproteínas se pueden dividir en dos partes⁸:

- Núcleo central hidrofóbico: formado por colesterol esterificado y triglicéridos.
- Corteza periférica hidrofílica: formada por fosfolípidos, colesterol libre y apolipoproteínas.

La parte proteica está constituida por apolipoproteínas, que son unas proteínas específicas que tienen la capacidad de proporcionar estabilidad a las lipoproteínas y además dirigen su destino metabólico. Se denominan con las letras del abecedario, siendo las más importantes⁹:

- Apolipoproteínas A. Sintetizadas en el hígado, componentes estructurales de las HDL y de los quilomicrones⁹.
- Apolipoproteínas B. Dentro de este grupo hay que mencionar dos tipos⁹:
 - o Apo B48. Sintetizada en el intestino delgado, es exclusiva de los quilomicrones⁹.
 - o Apo B100: de síntesis hepática, propia de las VLDL, IDL y LDL⁹.

- Apolipoproteínas C. Están presentes en todas las lipoproteínas, y son fundamentales en la hidrólisis de sus triglicéridos⁹.
- Apolipoproteínas E. Sintetizadas en varias localizaciones del organismo, está presente en todas las lipoproteínas, aunque de forma poco abundante. Es un factor clave en la depuración plasmática de lipoproteínas ricas en triglicéridos⁹.

Los principales lípidos transportados son⁹:

- Colesterol no esterificado
- Colesterol esterificado
- Triglicéridos
- Fosfolípidos

Las lipoproteínas se clasifican en función de su densidad, de menor a mayor: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad, lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad^{9, 10}.

- Quilomicrones ($d < 1,000 \text{g/ml}$). Sintetizados en las células epiteliales del intestino delgado, tras las comidas, están formados principalmente por triglicéridos. Tienen una vida media de pocos minutos, y su función es la del transporte de los lípidos procedentes de la dieta, por lo que solo se pueden encontrar mientras el organismo realiza esta función. No se relacionan con el desarrollo de enfermedad cardiovascular por su corta vida, pero sus remanentes tienen valor aterogénico^{9, 10}.
- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ($d < 1,006 \text{g/ml}$). Sintetizadas en el hígado, están formadas por triglicéridos y colesterol (menos triglicéridos que los quilomicrones y más colesterol y proteínas). Su función es el transporte endógeno de lípidos (triglicéridos), desde su lugar de síntesis hepática hasta los tejidos periféricos (muscular y adiposo principalmente). Estas partículas se consideran aterogénicas, aumentando esta propiedad según disminuye el tamaño y aumenta la densidad^{9, 10}.
- Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) ($d: 1,019 - 1,006 \text{g/ml}$). Sintetizadas a partir del catabolismo de las VLDL, se detectan en cantidades muy pequeñas. Tienen una composición similar a las VLDL. Estas lipoproteínas

tienen dos vías catabólicas, ya que parte de las IDL son retiradas de la circulación por los hepatocitos mediante receptores específicos y el resto son convertidas en LDL^{9, 10}.

- Lipoproteínas de baja densidad (LDL) (d:1,063–1,019g/ml). Sintetizadas a partir del metabolismo de las VLDL. Contienen menos triglicéridos que las VLDL, aumentando su contenido en colesterol y proteínas. Su función principal es el transporte y entrega del colesterol a las células, incluyendo tejidos periféricos y el hígado. Son partículas que tienen gran poder aterogénico^{9, 10}.
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL) (d:1,21–1,063g/ml). Sintetizadas en el hígado, depende del catabolismo de partículas ricas en triglicéridos (quilomicrones y VLDL) y de la síntesis de la apolipoproteína A, no asociada a lípidos, por parte del hígado e intestino. Su función más importante es la del transporte reverso del colesterol desde los tejidos periféricos hasta el hígado, donde se producirá su eliminación biliar, por lo tanto, son consideradas partículas antiaterogénicas^{9, 10}.

Estas lipoproteínas poseen, en el organismo, unos receptores específicos, entre los que caben destacar¹¹.

- Receptores LDL. Glucoproteínas transmembrana que se unen a la apoB-100 y a la apoE. Se encuentran en todos los tejidos, pero destaca su importancia en los tejidos esteroideogénicos como glándulas suprarrenales u ovarios.
- Receptores LRP (proteínas receptoras relacionadas con LDL) o receptores E. Unen numerosas proteínas, entre ellas las lipoproteínas que contienen apoE. Se encuentran principalmente en hígado, músculo liso de la pared arterial y macrófago.
- Receptores de VLDL. Unen apoE y se encuentran en tejido adiposo, músculo y cerebro, estando casi ausente en el hígado.
- Receptores de HDL. Reconocen las apoA-I, que se encuentran en las HDL. Se encuentran en el hígado y tejidos esteroideogénicos, y se encargan de captar el colesterol esterificado que se encuentra en el interior de las lipoproteínas.
- Receptores de eliminación. Son aquellos que se encuentran en los macrófagos, que unen las LDL modificadas por éstos.

Desde que es ingerido hasta que es metabolizado, el colesterol sufre varias transformaciones, por lo que el transporte y metabolismo de las lipoproteínas se divide en tres fases, representadas esquemáticamente en la siguiente imagen¹²:

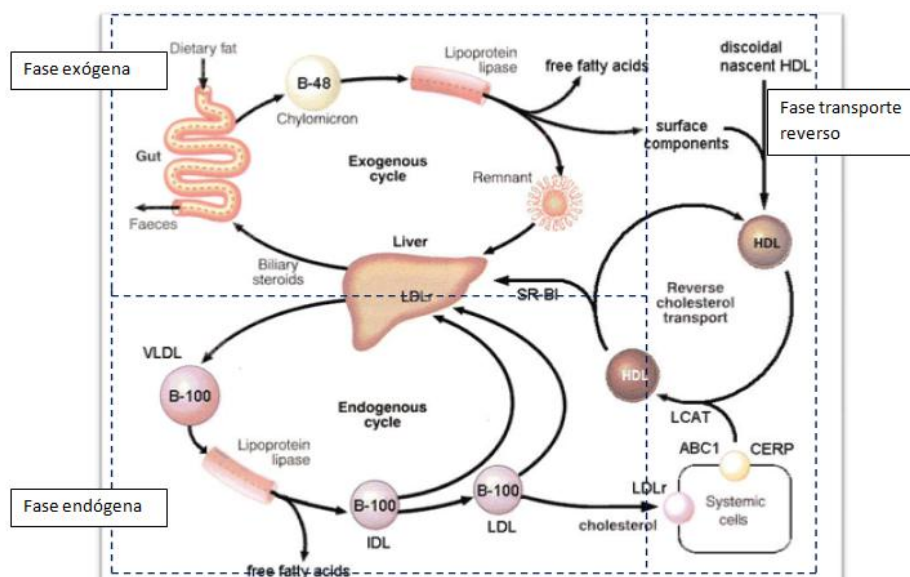


Figura 2: Fases del transporte de los lípidos ¹³.

1. Fase exógena.

Los quilomicrones (CM) se sintetizan en los enterocitos de la mucosa intestinal a partir de los lípidos obtenidos por la ingestión de grasas de la dieta. Tras la unión, primeramente de triacilglicéridos con una molécula de apoB-48, y posteriormente a colesterol esterificado, fosfolípidos, proteínas liposolubles y apoA-IV, se forman unas moléculas denominadas quilomicrones, que son liberados por exocitosis a la linfa, para llegar así a la sangre. Es aquí donde reciben, por parte de las HDL, colesterol libre, apoC-II y apoE, y desprenden parte de los fosfolípidos y toda la apoA-IV. En este medio, además, los CM son reconocidos por la lipoproteína lipasa (LPL), que cataliza la hidrólisis de los triacilglicéridos que contienen, liberando colesterol y ácidos grasos. Los remanentes de quilomicrones, con menor contenido en triacilglicéridos, pero mayor en colesterol, cuando llegan al hígado, atraviesan el endotelio vascular alcanzando el espacio de Disse que rodea a las células parenquimáticas hepáticas, donde las microvellosidades de los hepatocitos captarán los CM y los metabolizará¹².

2. Fase endógena.

En el hígado, los lípidos que han llegado en los quilomicrones remanentes se unen a los lípidos de síntesis endógena¹². Los triacilgliceroles hepáticos se unen a la apoB-100 y posteriormente se unirán a lípidos polares y apolares y a apoA-V, formando las VLDL nacientes, partículas que, desde los sinusoides hepáticos pasarán a la circulación sistémica, donde recibirán colesterol libre y esterificado de las HDL, además de apoC-II y apoE, dando lugar a las VLDL maduras¹².

En el endotelio vascular del tejido adiposo y muscular, las lipoproteínas lipasas hidrolizan los triacilgliceroles del núcleo de la lipoproteína. Además parte de los fosfolípidos de superficie y de la apoC se liberarán en forma de micelas, que se incorporaran a las superficies de las HDL, quedando unas partículas de VLDL con poca cantidad de triacilgliceroles y apoC-II pero mayor contenido en colesterol y apoE, pasándose a denominar IDL¹².

Las IDL pueden ser retiradas directamente de la circulación mediante los receptores de las LDL, LRP y VLDL, aunque la mayor parte de las IDL continúan su metabolismo, intercambiando lípidos en la circulación, perdiendo triacilgliceroles y apoproteínas y recibiendo colesterol esterificado., quedando transformadas en LDL, partículas con bajo contenido en triacilglicéridos pero enriquecidas de colesterol esterificado y con una única apoproteína, la apoB-100. Este tipo de lipoproteína es la principal transportadora en la circulación de colesterol en tejidos con alta demanda del mismo, siendo metabolizadas en el hígado (órgano con mayor cantidad de LDLR, único receptor capaz de reconocer la apoB-100). Su vida media es de 3 días, siendo relativamente estables. Cuando se retrasa su catabolismo o aumentan en número, las LDL pueden sufrir procesos de oxidación y quedar retenidas en la capa íntima arterial, iniciando un proceso crónico de inflamación en el endotelio vascular, produciendo arteriosclerosis¹².

3. Fase de transporte reverso del colesterol¹².

En general, las necesidades de colesterol de las células del organismo son muy bajas ya que, a excepción del hígado y glándulas esteroideogénicas, solo es utilizado para la formación de membranas, y no poseen capacidad para degradar este componente. Es necesario recoger el exceso de colesterol de estas células para su posterior excreción por parte del hígado, acción que realizan las lipoproteínas de alta densidad. Su metabolismo comienza en las HDL discoidales, sintetizadas en el hígado e intestino, que tan solo contienen apoproteínas y una bicapa de fosfolípidos.

Debido a su escaso contenido en colesterol, las HDL tienen gran capacidad para captarlo tanto de membranas celulares como de otras lipoproteínas de densidades menores. Según se va captando, el colesterol libre se fija en la superficie de las HDL. La LCAT se encarga de ir esterificándolo, para convertirlo en apolar, haciendo que el colesterol migre hacia el núcleo de la partícula, dejando libre la superficie. A medida que las HDL discoidales se enriquecen de colesterol esterificado y aumenta su núcleo apolar, adoptan una forma más esférica, denominándose HDL3 pequeñas, principales responsables de la retirada del exceso de colesterol extrahepático. Según continúa su metabolismo, van aumentando su superficie y captando fosfolípidos procedentes del metabolismo de quilomicrones y de las VLDL, surgiendo una nueva población las HDL2 ricas en fosfolípidos, hasta llegar al máximo tamaño, las HDL2b¹². El proceso se completa con el transporte de estas HDL hacia el hígado, donde se produce la eliminación del colesterol esterificado¹².

Como se ha mencionado en la fase endógena del metabolismo de las lipoproteínas, la acumulación de las LDL puede producir patologías vasculares, como la aterosclerosis¹².

La aterosclerosis, que constituye un gran problema de salud pública del mundo, es un proceso inflamatorio crónico que afecta a las arterias de mediano y gran calibre de diferentes lechos vasculares¹⁴. Este proceso se caracteriza por el engrosamiento de las capas arteriales media e íntima y por la pérdida de su elasticidad. Además, se produce una proliferación de células musculares lisas y un depósito de lípidos, tejido fibroso y células inflamatorias que conforman las denominadas placas de ateroma¹⁵.

Justificación

Puesto que la arterosclerosis y sus complicaciones cardiovasculares representan un gran problema de salud pública a nivel mundial, siendo una de las primeras causas de muerte en los países industrializados^{16,17}, es de gran relevancia realizar una búsqueda bibliográfica sobre la información más reciente acerca de la fisiopatología aterosclerótica, así como las posibilidades de tratamiento tanto farmacológico como no farmacológico en el que la enfermería puede intervenir mediante acciones de educación para la salud.

Objetivos

Objetivo general:

- Identificar las consecuencias clínicas de la arterosclerosis.

Objetivos específicos:

- Realizar una descripción de la fisiopatología de la arterosclerosis
- Reconocer las consecuencias clínicas de la arterosclerosis
- Identificar las posibilidades terapéuticas.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La realización de este trabajo se ha basado en una búsqueda bibliográfica en bases de datos tales como:

- Biblioteca virtual de salud
- PubMed
- Scielo
- Google académico
- Google

Primeramente se formuló la pregunta PICO (Paciente Intervención, Comparación, Resultados ó *Outcome*) que fue la siguiente: **¿Cuáles son los efectos del colesterol en la génesis de la aterosclerosis?**

Posteriormente, se realizó una búsqueda de los DECS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y MESH (*Medical Subject Headings*), para obtener los resultados deseados.

Tabla II. Tesoros utilizados en la búsqueda	
DECS	MESH
Colesterol	<i>Cholesterol</i>
Lípidos	<i>Lipids</i>
Lipoproteínas	<i>Lipoproteins</i>
Estructura molecular	<i>Molecular Structure</i>
Transporte Biológico	<i>Biological Transport</i>
Metabolismo	<i>Metabolism</i>
Metabolismo de los Lípidos	<i>Lipid Metabolism</i>
Aterosclerosis	<i>Atherosclerosis</i>
Placa aterosclerótica	<i>Plaque, Atherosclerotic</i>
Enfermedad	<i>Disease</i>
Enfermedad coronaria	<i>Coronary Disease</i>
Infarto	<i>Infarction</i>
Fisiopatología	<i>Physiopathology</i>

Según se obtuvieron los DECS y MESH, se realizó la búsqueda bibliográfica de los documentos necesarios para realizar este trabajo, durante los meses de noviembre de 2015 a febrero de 2016. Para dirigir la búsqueda se aplicaron los operadores booleanos de intersección “AND” y de exclusión “NOT”. Además, se aplicaron filtros disponibles en las bases de datos, limitándose la búsqueda a: texto gratuito, idioma español, publicaciones desde el año 2000 y en humanos.

Los principales resultados de las búsquedas en las bases de datos citadas anteriormente fueron los que se muestran a continuación en las tablas III y IV.

Tabla III. Resultados búsquedas en PUBMED			
Búsqueda	Artículos sin filtros	Artículos con filtros	Seleccionados para lectura
LDL cholesterol AND cardiovascular disease.	26673	100	35
Atherosclerosis AND disease	60522	126	43

Tabla IV. Resultados búsquedas en Biblioteca Virtual de Salud			
Búsqueda	Artículos sin filtros	Artículos con filtros	Seleccionados para lectura.
Choleseterol AND coronary disease	6472	55	10
Coronary disease AND atherosclerosis	57552	262	19
Atherosclerosis AND disease	95966	570	17
Cholesterol AND infarction	8442	44	5
Lipoproteins AND metabolism	45546	69	8
Plaque atherosclerotic AND physiopathology	14724	54	9
Cholesterol AND atherosclerosis	4026	101	34

Además, se consultaron diversas revistas online, como la Revista Española de Cardiología y la Revista Española de Arteriosclerosis, de donde se extrajeron diversos artículos.

El resto de bases de datos bibliográficas fueron utilizadas puntualmente para la búsqueda de artículos que, a pesar de los filtros, no se encontraba el texto completo de forma gratuita.

También se revisó la bibliografía de los artículos encontrados para aumentar así los conocimientos y citar de manera más exacta las referencias bibliográficas, por lo que se encontraron artículos en inglés a pesar de que uno de los filtros fuese el idioma. Asimismo fueron consultados libros de interés en bioquímica clínica.

Criterios de inclusión y exclusión.

En todo momento, se mantuvo en la búsqueda unos criterios de inclusión y exclusión, que fueron los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Artículos que tratasen sobre el colesterol
- Artículos que tratasen sobre aterosclerosis y sus consecuencias.
- Artículos que tratasen sobre el tratamiento de la aterosclerosis e hipercolesterolemia.
- Artículos en español.
- Artículos basados en humanos.

Criterios de exclusión:

- Artículos sin acceso al texto completo gratuitamente.
- Artículos con una antigüedad superior a 15 años.
- Artículos en inglés/portugués.
- Artículos basados en experimentos con animales.
- Artículos que relacionasen la aterosclerosis con la diabetes.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Formación de la placa

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la aterosclerosis es una combinación variable de cambios en la íntima de las arterias, consistente en una acumulación localizada de lípidos, hidratos de carbono complejos, sangre y productos sanguíneos, tejido fibroso y depósitos de calcio¹⁸. Afecta principalmente a las grandes arterias, como aorta, coronarias, carótidas, ilíacas y femorales¹⁵, diferenciándose de la arteriosclerosis, que es el término genérico que describe el endurecimiento y engrosamiento de las arterias, sin tener en cuenta su tamaño¹⁹.

La aterogénesis, es decir, el desarrollo de una placa de ateroma en la íntima de arterias de mediano y gran calibre²⁰ comienza en la infancia¹⁵, inducido por dos factores generales que producen un daño endotelial: el efecto reológico del flujo vascular en zonas donde existen turbulencias, mayoritariamente en las bifurcaciones vasculares, y factores biológicos tales como hipercolesterolemia, diabetes, tabaquismo o agentes infecciosos¹⁴.

Estos factores aumentan la permeabilidad del endotelio¹⁴, favoreciendo la entrada y retención de partículas de colesterol contenido en lipoproteínas de baja densidad (LDL)²⁰ hacia la pared del vaso, produciéndose un engrosamiento^{13,21}. Este hecho sirve como mecanismo de defensa, ya que refuerza los lugares de lesión evitando que la pared arterial se rompa. Si entra más LDL del necesario, éste se oxida y actúa como agente quimiotáctico de los monocitos circulantes por el torrente, que se adhieren al endotelio mediante factores de adhesividad. Los monocitos comienzan a fagocitar los LDL oxidados, convirtiéndose en macrófagos. A este mecanismo de defensa participan las HDL, que colaboran en la limpieza del exceso de LDL oxidado. Las células espumosas, macrófagos con exceso de grasa fagocitada, quedan retenidas en la pared del vaso y producen las estrías lipídicas^{13,21}.

El endotelio dañado, induce otros dos mecanismos de defensa: vasoconstricción y adhesión de plaquetas al endotelio, que liberan un factor que atrae a las células

musculares lisas del interior de la pared para que sean trasladadas a la íntima y formar así tejido conectivo, produciéndose una hiperplasia intimal, respuesta que se conoce como remodelamiento positivo^{13,21}.

Si tras el mecanismo de limpieza realizado por los macrófagos y las HDL, continúan entrando más LDL en las estrías lipídicas, el sistema de limpieza se colapsa y se produce un desorden celular, produciendo la muerte por apoptosis de las células espumosas. Unas células multinucleadas fagocitarán a estos macrófagos e incluso a cristales de colesterol, como último intento reparativo, formando ya la placa de ateroma. En esta placa, vulnerable por presentar riesgo de ruptura, existe un núcleo lipídico rodeado por una cápsula fibrosa de tejido conectivo. Las placas de mayor antigüedad constituyen los fibroateromas, ya que poseen una capa fibrosa gruesa, con abundante tejido fibroso^{13,21}.

Existen placas complicadas por trombosis, en las que ha habido una rotura de la capa fibrosa o una solución de continuidad endotelial, depositándose material subendotelial en el contenido sanguíneo, formando un trombo plaquetario.

En un 30% de los casos, la fibrosis de las placas ha continuado, produciendo placas totalmente fibróticas, que son responsables de procesos cardiovasculares crónicos por la estenosis que producen^{13,21}.

Ya que los conocimientos en la patogenia de la aterosclerosis han ido en aumento, la forma de clasificar las lesiones producidas también ha variado. El *American Heart Association's Committee on Vascular Lesions*¹⁵, recomienda hacer una clasificación numérica de los tipos de lesiones producidas en el proceso aterogénico. Una de las consideradas más apropiada, es la propuesta por Stary, que distingue ocho tipos de lesiones según los hallazgos histológicos, y ha sido usada para comunicar los resultados sobre la composición de lesiones en diversos estudios¹⁵, como se muestra en la Tabla V incluida en el Anexo I.

Anteriormente a esta clasificación, fueron muchos los investigadores que clasificaron las lesiones asociadas a la aterosclerosis. A comienzos del siglo XX, Rockitansky y Virchow identificaron la estría grasa y la placa fibrosa, respectivamente, lesiones que no fueron universalmente aceptadas. Ya a mediados de siglo XX, los investigadores

describieron una clasificación secuencial de estría grasa, placa fibrosa y lesión calcificada o complicada por hemorragia, ulceración o trombosis, clasificación que fue aceptada por el Proyecto Internacional de Aterosclerosis^{15,18}.

En 1992, Fuster propuso una nueva clasificación donde se diferenciaban 3 tipos de lesiones^{15,18}:

- Tipo I, con cambios funcionales en el endotelio y acumulación de monocitos y lípidos en la íntima^{15,18}.
- Tipo II, en las cuales ya existe pérdida de células endoteliales, agregación plaquetaria y proliferación de células musculares lisas^{15,18}.
- Tipo III, con ruptura de lesiones que producen la formación de trombos y su incorporación al interior del vaso^{15,18}.

Estas clasificaciones no fueron aceptadas, ya que el proceso aterogénico y las lesiones que produce es muy complejo, y precisa más de tres estadios para poder describir dichas lesiones. De ahí que la clasificación llevada a cabo por Stary fuese considerada la más apropiada, ya que realiza una definición histológica de las lesiones basándose en la microscopia y en los datos obtenidos de arterias coronarias y aortas procedentes de 1.286 autopsias¹⁵.

Consecuencias clínicas

Las placas de ateroma originan manifestaciones clínicas por estenosis vascular, que favorecen la isquemia²⁰, o por rotura de las lesiones complicadas que sufren hemorragias, agregación plaquetaria y trombosis¹⁸, desencadenando el proceso trombotico responsable de cuadros clínicos como el infarto agudo de miocardio, ictus isquémico y enfermedad arterial periférica²⁰.

Estudios de autopsias han demostrado que las placas más vulnerables, las que producen rupturas importantes, tienen, en la mayoría de los casos, unas características comunes: capa fibrosa fina, grandes acúmulos de lípidos y células espumosas, infiltración de células inflamatorias, además de un núcleo lipídico de gran tamaño, ocupando más del 40% de la placa. La mayoría de los trombos se forman desde el núcleo lipídico, componente más trombogénico de la placa²³.

El grado de ruptura de la placa y el grado de estenosis que causa dicha ruptura y el trombo, determinarán los síntomas clínicos. Existen unos factores sistémicos que determinan la formación y el tamaño del trombo: niveles altos de LDL que provocan que las plaquetas presenten mayor grado de adhesión, agregación y secreción, y niveles altos de fibrinógeno, asociado a personas que mantienen un hábito tabáquico, entre otros²³.

La trombosis puede formarse también sobre un trombo previo que cubría una placa anteriormente fisurada, creciendo súbitamente. Este hecho marcará de manera importante la aparición de un síndrome coronario agudo, ya que existen estudios anatomopatológicos en pacientes con infarto agudo de miocardio y muerte súbita que describen la presencia de capas de trombos sobre lesiones complicadas que llegan a ocluir las arterias coronarias²³.

Los últimos estudios revelan que la actividad inflamatoria presenta un papel muy importante en la ruptura de la placa vulnerable²⁰. Desde un punto de vista fisiopatológico, los procesos inflamatorios están involucrados en las diferentes fases de la enfermedad aterotrombótica, ya que las lesiones ateroscleróticas están infiltradas por diferentes tipos de células involucradas en los procesos inflamatorios, estableciéndose un vínculo entre la formación de la placa y su erosión o ruptura²⁴. Además, los mediadores de la inflamación pueden proporcionar información predictiva y de pronóstico de importante utilidad en la enfermedad cardiovascular, por lo que el conocimiento de los mecanismos inflamatorios y mediadores que participan en este proceso puede llevar a demostrar nuevas dianas en la predicción, prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular²⁴.

Como se ha mencionado anteriormente, la aterosclerosis afecta a arterias de diferentes localizaciones, con diferente grado de progresión, por lo que es considerada una enfermedad sistémica¹⁹. Las manifestaciones clínicas, van a depender del lecho vascular afectado así como del grado de ruptura de la placa y del grado de vasoconstricción que se produce. Cuando afecta a las arterias coronarias, la aterosclerosis se manifestará por la aparición de un síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio (IAM) o muerte súbita¹⁹.

Infarto de miocardio

Actualmente, el infarto de miocardio (IM) es una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo¹⁶. Según el Instituto Nacional de estadística, en el año 2013, último año del que se dispone información detallada, se produjeron en España 390.419 defunciones. El grupo de enfermedades del sistema circulatorio se mantuvo como la primera causa de muerte, causando 117.484 defunciones, de las cuales 33.413 en concreto se produjeron por enfermedades isquémicas del corazón¹⁷.

El infarto de miocardio se define como la muerte de células miocárdicas debido a una isquemia prolongada. Puede ser la primera manifestación de enfermedad de las arterias coronarias, o puede ocurrir reiteradamente en pacientes con enfermedad establecida. La aparición de la isquemia miocárdica es el primer paso en el desarrollo del IM, resultado del desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno. Clínicamente, la isquemia puede identificarse a partir de la anamnesis del paciente, complementándose con el electrocardiograma (ECG)²⁵.

Existe una clasificación universal del infarto de miocardio²⁵, en la que se diferencian 5 tipos, como se muestra en la Tabla VI del Anexo II.

Según esta clasificación, el infarto de miocardio tipo 1 o espontáneo, está relacionado directamente con el proceso aterogénico, que desencadena un menor flujo sanguíneo miocárdico o embolia plaquetaria distal, con una necrosis miocítica posterior²⁵.

Uno de los objetivos para una buena práctica clínica, debe ser alcanzar un diagnóstico definitivo sobre el tipo de infarto producido. Con ello, será más fácil guiar al paciente sobre la realización de más pruebas diagnósticas y su tratamiento, en el que se podrá incluir cambios de vida y tratamiento farmacológico. Además, se le podría dar un pronóstico sobre la probabilidad de recurrencia²⁵.

Prevención y tratamiento

Los pacientes que ingresan con un diagnóstico de IAM tienen una elevada prevalencia de afectación aterosclerótica. Diagnosticar la enfermedad aterosclerótica cuando presenta manifestaciones clínicas es relativamente sencillo. Lo difícil es diagnosticar la enfermedad cuando está en fase subclínica. El diagnóstico precoz tiene gran interés, ya que en muchas ocasiones el episodio agudo es mortal o deja importantes secuelas¹⁹.

Existen diferentes instrumentos para el diagnóstico de enfermedad aterosclerótica en fase subclínica, como tablas de riesgo, pruebas de imagen, biomarcadores séricos de aterosclerosis, niveles séricos de lípidos o el índice tobillo/brazo¹⁹.

Las tablas de riesgo estiman el riesgo cardiovascular mediante una aproximación indirecta de la carga aterosclerótica. La tabla más utilizada en España es la tabla del proyecto *Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)*²⁶, incluida en la figura del Anexo III, que estima el riesgo de muerte por causa vascular en los próximos 10 años, teniendo en cuenta los factores de riesgo más importantes: sexo, edad, presión arterial sistólica, niveles séricos de colesterol total y tabaquismo. Se consideran pacientes de alto riesgo aquellos que superen el 5%²⁶.

A pesar de que las tablas se consideren un gran avance para el cálculo del riesgo cardiovascular, presentan algunas limitaciones, como la falta de inclusión de factores de riesgo, que aumentarían su valor predictivo. Se podría añadir los antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz, los valores de triglicéridos y la proteína C reactiva, entre otros¹⁹.

En el tercer Reporte del Panel de Expertos del *National Cholesterol Education Program (NCEP)* sobre la Detección, Evaluación y Tratamiento del Colesterol Sanguíneo Elevado en Adultos (*ATP III – Adult Treatment Panel III*) publicado en el año 2001, se realiza una clasificación de los niveles séricos de lípidos²⁷:

Tabla VII. Niveles séricos de lípidos ²⁷		
Tipo de lípido	Nivel sérico (mg/dl)	Consideración
Colesterol Total	< 200	Deseable
	200 – 239	Limítrofe alto
	>240	Alto
Colesterol LDL	<100	Óptimo
	100 – 129	Limítrofe bajo
	130 – 159	Limítrofe alto
	160 – 189	Alto
	>190	Muy alto
Colesterol HDL	< 40	Bajo
	>60	Alto
Triglicéridos	<150	Normal
	150 – 199	Levemente elevados
	200 – 499	Elevados
	>500	Muy elevados.

En las últimas décadas, diferentes estudios, entre los que destaca un metaanálisis llevado a cabo por *Cholesterol Treatment Trialist' Collaboration*²⁸, de 26 ensayos clínicos, han demostrado que las estrategias terapéuticas dirigidas a reducir el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), en particular con estatinas, disminuyen la incidencia de enfermedades cardiovasculares. Se estima que una reducción de un milimol por litro (mmol/l), o lo que es lo mismo, 39 miligramos por decilitro (mg/dl) de colesterol, reduce el riesgo de complicaciones cardiovasculares graves en un 21%²⁹.

La Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Arteriosclerosis, realizan una clasificación de los tipos de riesgo³⁰, registrada en la tabla VIII del Anexo IV, y diferencian los objetivos de colesterol LDL³¹ a alcanzar según el riesgo cardiovascular calculado que se muestra en la tabla IX.

Tabla IX. Objetivos cLDL según tipo de riesgo³¹.

Tipo de riesgo	Valores deseables de cLDL
Riesgo bajo	No se establecen niveles de recomendación, solo niveles para intervención farmacológica. Si bien podrían establecerse como ideales los mismos que con riesgo moderado
Riesgo moderado	cLDL < 115 mg/dl
Riesgo alto	cLDL < 100 mg/dl
Riesgo muy alto	cLDL < 70 mg/dl

Para conseguir los objetivos de cLDL, además de tratamiento farmacológico, se deben establecer medidas no farmacológicas como cambios en el estilo de vida, control de otros factores de riesgo y modificación de la dieta a hipolipemiante y normocalórica. La intervención variará según el riesgo cardiovascular del individuo, como se muestra en la tabla X³¹.

Tabla X. Intervención según tipo de riesgo³¹

Riesgo cardiovascular	Intervención no farmacológica	Intervención farmacológica
Bajo	Cambios estilo de vida, dieta hipolipemiante y corrección de otros factores de riesgo cardiovascular	Si con la intervención no farmacológica no se consiguen los objetivos de cLDL, valorar individualmente el uso de estatinas a dosis bajas o de baja potencia.
Moderado	Cambios estilo de vida, dieta hipolipemiante y corrección de otros factores de riesgo cardiovascular. Valorar otros factores de riesgo: edad, antecedentes familiares, obesidad abdominal, etc.	Estatinas tipo y dosis adecuada para conseguir objetivos. Si no se llega a objetivos, asociar a ezetimiba o resinas
Alto y muy alto	Intervención farmacológica junto a estatinas, tipo y dosis adecuada para conseguir objetivos. Si no se consiguen o el cálculo inicial demuestra imposibilidad de conseguir objetivos, asociación a ezetimiba o resinas.	

A pesar de los múltiples y diferentes estudios que señalan que el descenso de cLDL reduce significativamente el riesgo de padecer eventos cardiovasculares, el número de pacientes que no alcanzan los objetivos terapéuticos sigue siendo preocupantemente alto. Por esto, se considera necesario seguir investigando en qué situación diagnóstica y terapéutica se encuentran los pacientes de alto riesgo para conocer así las causas de la falta de control y poder desarrollar medidas que incrementen el control de la dislipemia con el objetivo de reducir el riesgo cardiovascular^{29,32}.

Las guías publicadas por el *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* (ACC/AHA) en 2013 sobre el manejo de la hipercolesterolemia y la prevención cardiovascular³³, no ayudan a la consecución de estos objetivos. Desentona el hecho de que no se establezcan objetivos de colesterol LDL, sino que recomiendan tratar la hipercolesterolemia con estatinas sin necesidad de controlar el nivel de cLDL. Las críticas a esta teoría y a las guías en las que se encuentran publicadas han sido innumerable³². No todos los individuos tratados con las mismas dosis de estatinas alcanzan similar reducción de cLDL, al existir múltiples variaciones interindividuales, entre los que se podría destacar el diferente metabolismo entre pacientes. Una intervención basada en unos objetivos ayuda a motivar al paciente a su consecución y aumentar la adherencia terapéutica.

Nuevas tendencias de tratamiento

Diversos estudios, como el publicado por la *European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society*, muestran una asociación inversa entre la capacidad de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) de aceptar colesterol de los macrófagos y la presencia de aterosclerosis^{34,35}. Las lipoproteínas de alta densidad realizan un transporte reverso del colesterol, desarrollando una función antiaterogénica, ya que extraen el colesterol de tejidos extrahepáticos para su movilización hacia el hígado y posterior metabolización y excreción intestinal. Además, el HDL tiene un papel protector frente a la oxidación de moléculas de LDL al captar lípidos oxidados transfiriéndoles a las HDL. Por otro lado, el colesterol unido a las HDL reduce la inflamación inhibiendo la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales que facilitan la unión de los monocitos de la pared

vascular. Este efecto vasculoprotector de las altas concentraciones de HDL se mantiene para todo el espectro de concentraciones de LDL^{31,36,37}.

El planteamiento de incrementar las concentraciones de HDL como arma terapéutica para la aterotrombosis representa una estrategia novedosa y prometedora. Ya a mediados del siglo XX, diversos autores expusieron que un incremento de las HDL representarían un nuevo objetivo para el tratamiento de la aterosclerosis, y evidenciaron que la administración exógena de HDL era capaz de hacer que remitieran las lesiones ateromatosas en un modelo animal^{37, 38, 39}.

Desde la demostración experimental de Badimón sobre el efecto beneficioso del HDL en la aterosclerosis⁴⁰, comenzaron a desarrollarse diferentes abordajes de intervención para el aumento del colesterol HDL. La principal diana terapéutica se basa en el aumento de la síntesis de la apoA-I o su infusión exógena. Este tratamiento se basa en que esta apoproteína, que constituye más del 70% del contenido proteico total de las partículas de HDL, es la encargada del destino y función de las HDL. Su sobreexpresión hepática, incrementa la concentración de HDL, inhibiendo la progresión y consiguiendo la regresión de la aterosclerosis en animales de experimentación. Este incremento puede conseguirse con fibratos, fármacos hipolipemiantes que aumentan la oxidación de ácidos grasos, ayudando a eliminar lipoproteínas de baja densidad. Algunos estudios también han indicado al ácido nicotínico y sus derivados (niacina) como otro fármaco que eleva de manera importante la concentración de HDL y disminuye el catabolismo de la apoA-I, favoreciendo la regresión de placas de ateroma³⁷.

Cabe destacar, que existen otros factores que pueden influir en la concentración plasmática de colesterol HDL, como la alimentación, el ejercicio físico y el tabaquismo⁴¹.

Dentro de la práctica clínica se puede intervenir en estos factores para alcanzar la meta de colesterol HDL, es decir, que sus niveles superen los 40 mg/dl. Existen modalidades dietéticas que consiguieron producir un aumento de los niveles de colesterol HDL. La dieta *Atkins*, basada en una alimentación muy baja en carbohidratos y alta en grasas saturadas y proteínas, la dieta *Zone*, basada en el

índice glucémico, o la dieta *Ornish*, baja en grasas, son algunas de las dietas que diversos autores recomiendan para un aumento del colesterol HDL, a pesar de no respetar las proporciones de nutrientes recomendadas desde las diversas asociaciones sobre nutrición y dietética como la Sociedad Española de Nutrición, que recomienda un aporte del 50-55% del total de las kilocalorías (Kcal) diarias en forma de carbohidratos, reduciendo las grasas al 30%⁴¹.

El plan ideal de alimentación para aumentar el colesterol HDL y mejorar otros parámetros de perfil lipídico como la disminución de LDL y triglicéridos, comprende varios aspectos incluidos dentro la dieta mediterránea clásica. Este modelo de dieta ha demostrado tener efectos cardioprotectores, especialmente en la prevención secundaria de infarto de miocardio⁴¹.

Son muchos los estudios prospectivos de cohorte que han concluido que un incremento en la adherencia de la dieta mediterránea tradicional se acompaña de una reducción importante del riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares. El estudio de Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED), en el que se incluyeron 7.447 participantes de edades comprendidas entre 55 y 80 años, sin manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular en el momento de la inclusión, pero con un riesgo vascular alto, ha demostrado que el seguimiento de una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos reduce en un 30% el riesgo relativo de sufrir eventos cardiovasculares en pacientes asintomáticos con alto riesgo vascular⁴².

Este modelo de dieta se basa en el consumo de aceite de oliva como principal fuente de grasa, además de un consumo elevado de cereales no refinados, fruta, verdura, legumbres y frutos secos. También aconseja una disminución en el consumo de carnes rojas y blancas, y que los productos lácteos se consuman en forma de yogur o queso fresco, con un consumo moderado de vino, principalmente con las comidas^{41,42}. Este tipo de dieta ha demostrado provocar un aumento en 3mg/dl de niveles séricos del HDL⁴¹.

Con respecto al ejercicio, también se ha demostrado que aporta beneficios en el perfil lipídico, ya que aumenta la actividad de la lipoproteínlipasa extrahepática,

enzima que reduce triglicéridos al permitir la hidrólisis de estas partículas que se encuentran en las VLDL y QM, favoreciendo que aumente el HDL al disminuir su intercambio lipídico con estas lipoproteínas. También produce una reducción de la actividad de la proteína transportadora de ésteres de colesterol, cuya función es transferir el colesterol HDL y LDL hacia VLDL y QM, produciéndose una disminución en HDL y unas LDL pequeñas y densas⁴¹.

Un metaanálisis sobre los efectos del ejercicio aeróbico en los niveles séricos del HDL que incluyó 25 ensayos clínicos controlados con más de 1.400 individuos, demostró que el ejercicio incrementa de forma significativa el colesterol HDL en 2.65 mg/dl. Este aumento se consigue con un gasto calórico mínimo de 900 kcal o 120 min de ejercicio semanales. Además, por cada 10 minutos que se prolongue el ejercicio, se produce un incremento adicional de colesterol HDL de 1.4 mg/dl⁴¹.

Otro metaanálisis de ensayos aleatorios controlados demuestra que el efecto favorable del ejercicio aeróbico sobre los niveles séricos del colesterol HDL también es evidente en personas que ya han presentado un evento cardiovascular. En estos casos, realizando ejercicio durante 30 minutos, tres veces a la semana, con una intensidad moderada, se produce un aumento de colesterol HDL en 3.7 mg/dl⁴¹.

Otro de los factores que puede influir en la concentración plasmática del colesterol HDL es el hábito tabáquico, ya que está demostrado que el nivel bajo de colesterol HDL es dos veces más frecuente en fumadores que en no fumadores. Un metaanálisis que incluyó 20 estudios de cohorte, 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, LDL y triglicéridos⁴¹.

Ya que el estilo de vida y la alimentación que se sigue en la juventud y etapas medias de la vida parecen ser los principales determinantes de la aparición de enfermedades crónicas en etapas posteriores, estas medidas deberían estar dirigidas a dichos grupos de edad, siendo el ingrediente principal de la materia de salud pública en todas las instituciones científicas y sanitarias.

5. CONCLUSIONES

Se ha demostrado que la aterosclerosis es una enfermedad sistémica causante de múltiples y graves enfermedades que pueden producir la muerte de manera inmediata y prematura, como el infarto agudo de miocardio. A pesar de ello, y de los múltiples estudios que demuestran que el principal causante de esta patología es el acúmulo de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de muerte en España.

Diagnosticar la enfermedad en fase subclínica mediante tablas de riesgo, biomarcadores séricos o niveles séricos de colesterol, reduciría las tasas de mortalidad por esta causa. Se sabe que las estatinas son una buena alternativa de tratamiento, estableciéndose unos objetivos de cLDL a alcanzar según el riesgo individual de cada paciente. Pero a pesar de ello, los resultados dejan mucho que desear.

Incrementar los niveles de HDL como método terapéutico para disminuir la aterosclerosis podría ser un tratamiento efectivo si se consiguieran realizar unos planes dietéticos y de estilos de vida personalizados para cada paciente, donde la enfermería podría participar activamente mediante la educación para la salud.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Nelson DL, Cox MM. Lehninger. Principios de Bioquímica. 6ª ed. Barcelona: Omega; 2014.
2. Murray RK, Bemder DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. Harper, Bioquímica ilustrada. 29ª. Madrid. McGraw Hill; 2013.
3. Voet D, Voet JG, Pratt GW. Fundamentos de Bioquímica. La vida a nivel molecular. 2ª ed. Madrid: Panamérica; 2007.
4. Fuentes Arderiú X, Castiñeiras Lacambra MJ, Queraltó Compañó JM. Bioquímica clínica y patología molecular. Vol II. 2ª ed. Barcelona: Reverté; 1998.
5. Mandolado Saavedra O, Ramírez Sánchez I, García Sánchez JR, Ceballos Reyes GM, Méndez Bolaina E. Colesterol: Función biológica e implicaciones médicas. Rev Mex Cienc Farm. 2012;43(2). [Fecha acceso: 10.11.2015] Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/rmcf/v43n2/v43n2a2.pdf>
6. Cofan Pujol M. Mecanismos básicos. Absorción y excreción de colesterol y otros esteroides. Clin Invest Arterioscl. 2014; 26(1):41–47. [Fecha acceso: 10.11.2015]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-articulo-mecanismos-basicos-absorcion-excrecion-colesterol-90269663>
7. Diaz Portillo J, Fernández del Barrio MT, Parede Salido F. Metabolismo de lípidos. Aspectos básicos de bioquímica clínica 3ª ed. Madrid. Ergon, 2010.
8. Nordestgaard BG, Champan MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. European Heart Journal. 2012; 21:2844–2853. [Fecha acceso: 11.11.2015]. Disponible en: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/31/23/2844.long>
9. Argüeso Armesto R, Díaz Díaz JL, Díaz Peromingo JA, Rodríguez González A, Castro Mao M, Diz-Lois F. Lípidos, colesterol y lipoproteínas. Galicia Clin. 2011; 72 (Supl.1): S7–S17. [Fecha acceso: 10.11.2015]. Disponible en: <http://www.galiciaclinica.info/PDF/13/247.pdf>

10. Erreico T, Chen X, Martín JM, Julve J, Escolá JC, Blanco-Vasca F. Mecanismos básicos: estructura, función y metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas. Clin Invest Arterioscl. 2013; 25(2):98–103. [Fecha acceso: 16.11.2015]. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?f=10&pident_articulo=90209824&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=15&ty=142&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=15v25n02a90209824pdf001.pdf
11. González Hernández, A. Principios de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. 1ª ed. Barcelona. Elsevier 2010
12. Herrera E, Ramos MP, Roca P, Viana M. Bioquímica Básica. 1ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014. P. 233-250.
13. Universidad de Alcalá [sede Web]. Alcalá de Henares: Uah.com. [Acceso: 20.11.2015]. Disponible en: <http://www.uah.es/>
14. Fernández GC, Tardáguila FM, López CT, Velasco M, San Miguel P, de la Fuente A. Fisiopatología de la placa de ateroma y sus implicaciones en la imagen. Radiología. 2003; 45(3): 107-114. [Fecha acceso: 30.11.2015]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-articulo-fisiopatologia-placa-ateroma-sus-implicaciones-13048645>
15. Bertomeu Ruiz A, Zambón Rados D. La placa aterogénica: fisiopatología y consecuencias clínicas. Med Integral. 2002; 40(9): 394-405. [Fecha acceso: 30.11.2015]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-la-placa-aterogena-fisiopatologia-consecuencias-13041112>
16. Villar Álvarez F. La prevención cardiovascular en España. Promoviendo el uso de las recomendaciones. Rev Esp Salud Pública. 2004; 78(4):421-434. [Fecha acceso: 16.12.2015]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1135-57272004000400001&script=sci_arttext
17. INE: Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte en el año 2013. Madrid: Instituto Nacional de Estadística: 2015. [Fecha acceso: 19.02.2015] Disponible en: <http://www.ine.es/>
18. Vela M, Bertomeu A, Zambón D. Formación de placas aterogénicas: tipos de lesiones, evolución y consecuencias clínicas. Ciencia y Tecnología. 2004; 66(1522):

2036-2043. [Fecha acceso: 18.12.2015]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-la-placa-aterogenica-fisiopatologia-consecuencias-13041112>

19. Lahoz C, Mostaza JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. Rev Esp Cardiol. 2007; 60(2): 184-195. [Fecha acceso: 18.12.2015]. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/la-aterosclerosis-como-enfermedad-sistemica/articulo/13099465/>

20. Páramo Fernández JA. La arteriosclerosis en el siglo XXI. Rev Angiología. 2014; 66(3): 109-111. [Fecha acceso: 18.12.2015]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-angiologia-294-articulo-la-arteriosclerosis-el-siglo-90328196>

21. Ibáñez B, Pinero A, Orejas M, Badimón JJ. Nuevas técnicas de imagen para la cuantificación de la carga aterosclerótica global. [Fecha acceso: 30.11.2015]. Rev Esp Cardiol. 2007; 60(3): 299-209. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/nuevas-tecnicas-imagen-cuantificacion-carga/articulo/13100282/>

22. Stary HC. Composition and Classification of human atherosclerosis lesions. Virchows Archiv Pathol Anat. 1992; 421:277-290.

23. Osende J. De la aterosclerosis asintomática al síndrome coronario agudo. Miocardio. 2005; 4(7):150-163.

24. Padró T, Medteta C, Badimon L. Inflamación y arteriosclerosis. Rev Hipertensión. 2005; 22(4): 173-182. [Fecha acceso: 26.11.2015]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-hipertension-riesgo-vascular-67-articulo-inflamacion-arteriosclerosis-13075876>

25. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Documento de consenso de expertos. Tercera definición universal del infarto de miocardio. Rev Esp Cardiol. 2013; 66(2): 132.e1-e15. [Fecha acceso: 25.01.2016]. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/documento-consenso-expertos-tercera-definicion/articulo/90185391/>

26. Quinto Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica. Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012). Rev Esp Cardiol. 2012; 65(10): 937.e1-e66. [Fecha acceso: 26.01.2015] Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/guia-europea-sobre-prevencion-enfermedad/articulo/90154893/>
27. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002;106(25):3143-31421. [Fecha acceso: 17.12.2015]. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/sites/www.nhlbi.nih.gov/files/Circulation-2002-ATP-III-Final-Report-PDF-3143.pdf>
28. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010; 376:1670-1681.
29. Pedro-Botet J, Mostaza JM, Pintó X, Banegas JR. Grupo de investigadores EDICONDIS-ULISEA. Consecución del objetivo terapéutico del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad en las unidades de lípidos y riesgo vascular de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Clin Invest Arterioscl. 2013; 25(4):155-163. [Fecha acceso: 09.02.2016]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-articulo-consecucion-del-objetivo-terapeutico-del-90250949>
30. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS). Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias. Rev Esp Cardiol. 2011; 64(12): 1168.e1-e60. [Fecha acceso: 09.02.2016]. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/guia-esc-eas-sobre-el-manejo/articulo/90040540/>
31. Ascaso JF, Carmena R. Importancia de la dislipemia en la enfermedad cardiovascular: un punto de vista. Clin Investig Arterioscler. 2015; 27(6): 301-308.

[Fecha acceso: 26.01.2016]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/en-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-articulo-importancia-dislipidemia-enfermedad-cardiovascular-un-90443942>

32. Masana L, Pñana N. Actualización de tablas de planificación terapéutica hipocolesterolemizante orientada a la obtención de los objetivos. Clin Invest Arterioscl. 2015; 27(3):138-143. [Fecha acceso: 09.02.2016]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-articulo-actualizacion-las-tablas-planificacion-terapeutica-90430032>

33. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey-Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. American College of Cardiology/American ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014; 129(25) Suppl 2:S1-S45.

34. Viana de Freitas E, Araújo Bradaño A, Pozzan R, Mahalhães ME, Fonseca F et al. La Importancia del HDL-c para la Ocurrencia de la Enfermedad Cardiovascular en el Adulto Mayor. Arq Bras Cardiol. 2009; 93(3): 227-234. [Fecha acceso: 09.02.2016]. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2009000900006&script=sci_abstract&lng=es

35. Fernández-Ortiz A, Jiménez-Candil J, Bodí V, Barrabés JA. Actualización en cardiología isquémica. Rev Esp Cardiol. 2012; 65 (Supl 1):42-49. [Fecha acceso: 17.12.2015]. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/actualizacion-cardiopatia-isquemica/articulo/90093459/>

36. Gómez-Coronado Cáceres D. Salida celular y transporte reverso de colesterol. Clin Invest Arterioscl. 2010; 22 (Supl 1): 12-16. [Fecha acceso: 17.12.2015]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-articulo-salida-celular-transporte-reverso-colesterol-13153665>

37. Badimón JJ, Ibáñez B. Incremento de las HDL como arma terapéutica en la aterotrombosis. Rev Esp Cardiol. 2010; 63(3): 323-333. [Fecha acceso: 09.02.2016]. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/incremento-las-hdl-como-arma/articulo/13147700/>

38. Miller GJ, Miller NE. Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischemic heart-disease. *Am J Cardiol.* 1991; 67:1185-1189.
39. Badimón JJ, Badimon L, Fuster F. Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest.* 1990; 85:1234-1241.
40. Ibáñez B, Vilahur G, Badimón J. Plaque progression and regression in atherothrombosis. *J Throm Haemost.* 2007;5:292-295.
41. Feliciano Alfonso JE, Sierra Ariza ID. Elevando el colesterol HDL: ¿Cuál es la mejor estrategia?. *Rev Assoc MEd Bras* 2008; 54(4): 369-376. [Fecha acceso: 09.02.2016]. Disponible en:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302008000400025
42. Estruch R. Mortalidad cardiovascular: ¿cómo prevenirla?. *Rev Nefrología.* 2014; 34(5): 561-569. [Fecha acceso: 09.02.2016]. Disponible en:
<http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-mortalidad-cardiovascular-como-prevenirla-X0211699514054647>

ANEXO I

Tabla V. Clasificación Stary ^{15,22}	
Lesión tipo I (Lesión inicial)	Cambios mínimos que no aumentan el espesor de la pared arterial. Depósito de células espumosas en la íntima.
Lesión tipo II (Estría lipídica)	Placas de coloración amarillenta con mayor contenido en macrófagos espumosos.
Lesión tipo III (Preateroma)	Formadas por abundantes acumulaciones de células espumosas, algunas de las cuales comienzan a verter material al exterior, produciendo acumulaciones de lípidos extracelulares.
Lesión tipo IV (Ateroma)	Lesión con presencia masiva de acumulaciones de lípidos extracelulares, formando núcleos lipídicos. Pueden estrechar mínimamente la luz del lumen vascular y son potencialmente productoras de síntomas clínicamente relevantes por su vulnerabilidad a la rotura y desarrollo de fisuras, hematomas o trombos.
Lesión tipo V.	Placa enriquecida de colágeno y tejido fibroso. Son lesiones muy avanzadas.
- Lesión Va (Fibroateroma)	El nuevo tejido fibroso es parte de una lesión con un centro lipídico.
- Lesión Vb.	Presenta zonas calcificadas
- Lesión Vc.	El centro lipídico no existe o es mínimo. Son lesiones que determinan una mayor estenosis en el lumen arterial, siendo responsables del 20% de las muertes coronarias súbitas y/o los infartos agudos de miocardio.
Lesiones tipo VI (Complicadas)	Lesiones con depósitos trombóticos visibles o hemorragia, además de lípidos y colágeno.
- Lesión VIa.	Rotura de superficie con trombo y hemorragia
- Lesión VIb	Presencia de trombo sin hemorragia
- Lesión Vic	Hemorragia sin trombo
Lesión tipo VII (Calcificada)	Lesiones avanzadas mineralizadas, en las que el depósito de calcio reemplaza al depósito extracelular de células muertas y lípidos.
Lesiones tipo VIII (Fibrótica)	Lesiones formadas por cicatriz de colágeno con mínimo o nulo contenido lipídico

ANEXO II

Tabla VI. Tipos de Infarto de Miocardio²⁵.

Tipo 1: IM espontáneo
IM espontáneo relacionado con rotura de placa aterosclerótica, ulceración, fisura, erosión o disección que resulta en trombo intraluminal en una o más de las arterias coronarias y reducción del riego sanguíneo miocárdico o embolia plaquetaria distal con la consiguiente necrosis miocítica. El paciente podría tener EAC grave subyacente, pero en ocasiones hay EAC no obstructiva o no hay EAC.
Tipo 2: IM secundario a desequilibrio isquémico.
En caso de lesión miocárdica con necrosis en que un trastorno distinto de EAC contribuye al desequilibrio entre suministro y la demanda miocárdicas de oxígeno, p.ej., disfunción endotelial coronaria, espasmo de la arteria coronaria, embolia coronaria, taquiarritmias o bradiarritmias, anemia, insuficiencia respiratoria, hipotensión e hipertensión con o sin HVI
Tipo 3: IM que resulta en muerte sin disponer de de las determinaciones de biomarcadores.
Muerte cardíaca con síntomas de isquemia y supuestas nuevas alteraciones isquémicas o nuevo BRIHH, pero que ocurre antes de que se pudiera tomar las muestras de sangre o el biomarcador cardíaco pudiese aumentar o, más raramente, sin haber determinado los biomarcadores cardiacos
Tipo 4a: IM relacionado con ICP
El IM relacionado con la ICP se define arbitrariamente por la elevación de los títulos de cTn > 5 x p99 de LRS en pacientes con valores basales normales (\leq p99 del LRS) o un aumento de cTn > 20% si los valores basales eran elevados y estables o descendían. Además se necesita uno de los siguientes: a) síntomas de isquemia miocárdica; b) nuevos cambios isquémicos del ECG o nuevo BRIHH; c) pérdida angiográfica de permeabilidad de la arteria coronaria principal o una rama lateral, flujo lento o ausencia de flujo persistentes o embolización, o d) evidencia por imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales del movimiento de la pared.
Tipo 4b: IM relacionado con trombosis del stent
El IM relacionado con trombosis del stent se detecta mediante angiografía coronaria o autopsia en el contexto de isquemia miocárdica y aumento o descenso de los títulos de los biomarcadores cardiacos con al menos un valor > p99 del LRS
Tipo 5: IM relacionado con la CABG
El IM relacionado con la CABG se define arbitrariamente por la elevación de los títulos de los biomarcadores cardiacos > 10x p99 del LRS en pacientes con valores basales de cTn normales (\leq p99 del LRS). Además de: a) nuevas ondas Q patológicas o nuevo BRIHH; b) nueva oclusión de la arteria coronaria nativa o injerto documentada angiográficamente, o c) evidencia por imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales del movimiento de la pared.

ANEXO III

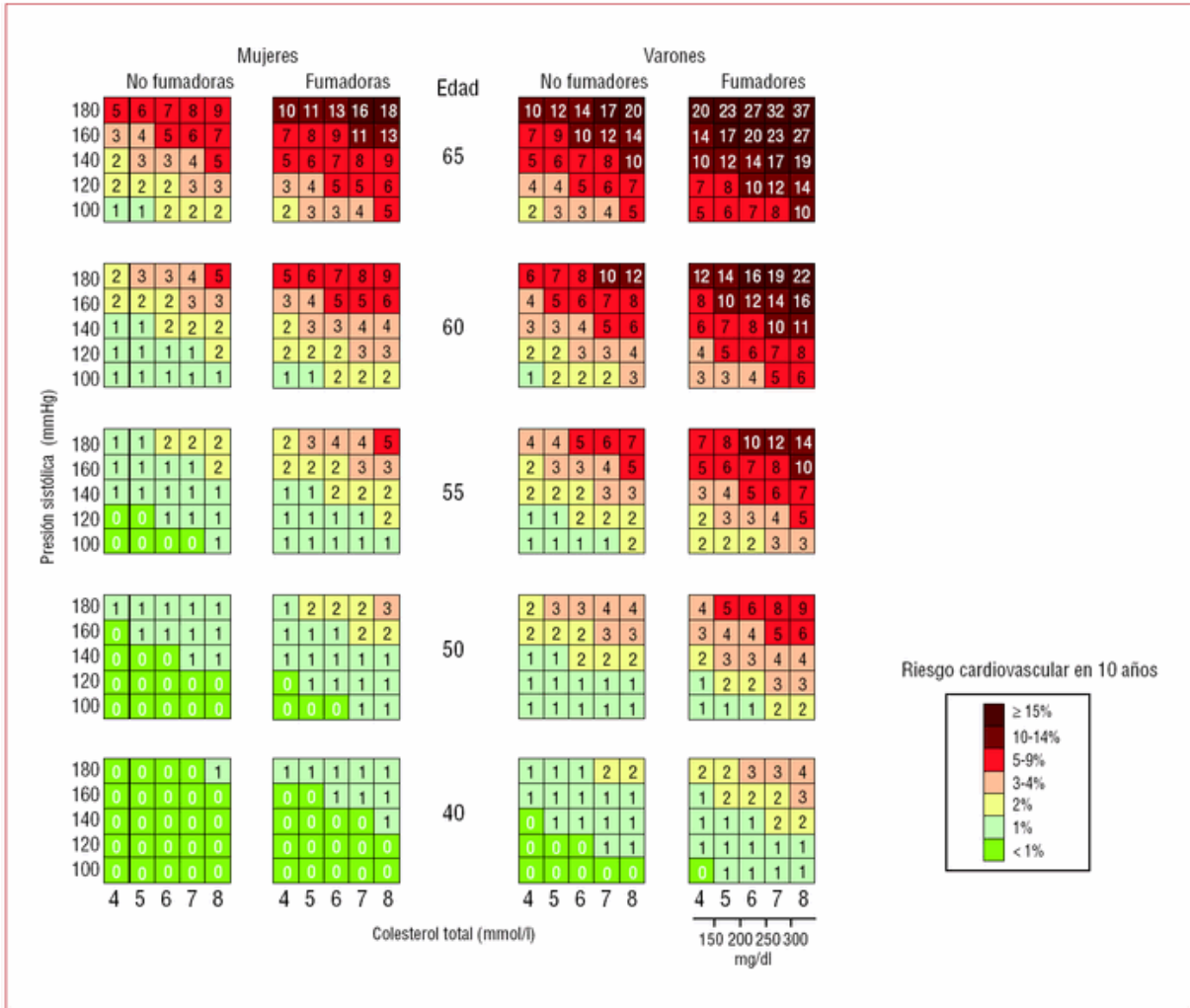


Figura 3. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España²⁶

ANEXO IV

Tabla VIII. Clasificación tipos de riesgo ³⁰	
Riesgo muy alto	Enfermedad cardiovascular (EVC), enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica
	Diabetes Mellitus tipo 1 ó tipo 2 con lesión en órganos diana
	Pacientes con enfermedad renal crónica grave
	Riesgo SCORE calculado a 10 años superior al 10%
Riesgo alto	Factores individuales de riesgo muy elevados (dislipemia familiar, hipertensión)
	Riesgo SCPRE superior al 5% con riesgo a 10 años de ECV inferior al 10%
Riesgo moderado	Riesgo SCORE superior al 1% pero inferior al 5%
Bajo riesgo	Riesgo Score inferior al 1%
Tabla con datos obtenidos Guía manejo dislipemia.	