

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

<http://revistaendocrino.org/>

Bogotá D.C., Colombia

EN ESTA EDICIÓN

Recomendaciones del panel de expertos sobre la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en la población adulta. Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo y Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular



Una publicación de la
**Asociación Colombiana
de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo**
Fundada en 1950



**Asociación Colombiana
de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo**
Fundada en 1950

Calendario
ACE

2020

Bucaramanga
Salud Deportiva y Endocrinología
15 de febrero

Bogotá
Endocrinopatías con Enfoque Multidisciplinario
6 y 7 de marzo

Cali
**Enfoque Diagnóstico de las Enfermedades
Endocrinas**
7 de marzo

Cúcuta
**El día a día en la Endocrinología del Consultorio.
¿Ayudan las Guías?**
13 de marzo

Cartagena
Riesgo Cardiovascular y Diabetes
14 de marzo

Cartagena
**VIII Curso Internacional de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo**
23 al 26 de Abril

Pereira
Controversias en Endocrinología
30 de mayo

Medellín
**Nuevos retos en diabetes, obesidad
y riesgo cardiovascular**
30 de mayo

Barranquilla
Guías de Manejo en Endocrinología
6 de junio

Yolombo
**V Simposio Regional de
Endocrinología**
25 de julio

San Gil
**El día a día en la Endocrinología del
Consultorio. ¿Ayudan las Guías?**
22 de agosto

Tunja
Urgencias Endocrinológicas
22 de agosto

Bogotá
**Factores Genéticos y Ambientales en
las Enfermedades del Sistema
Endocrino**
4 y 5 de septiembre

Medellín
**De las guías a la práctica clínica
en endocrinología**
17 de octubre

Cartagena
Urgencias Endocrinas
24 de octubre

Cali
Taller de Pacientes
6 de noviembre

Cali
**Controversias
en Endocrinología**
7 de noviembre

Cúcuta
El Nódulo Tiroideo, ¿Es Cáncer?
7 de Noviembre

Ibagué
**Endocrinología
más allá de Adán y Eva**
7 de noviembre

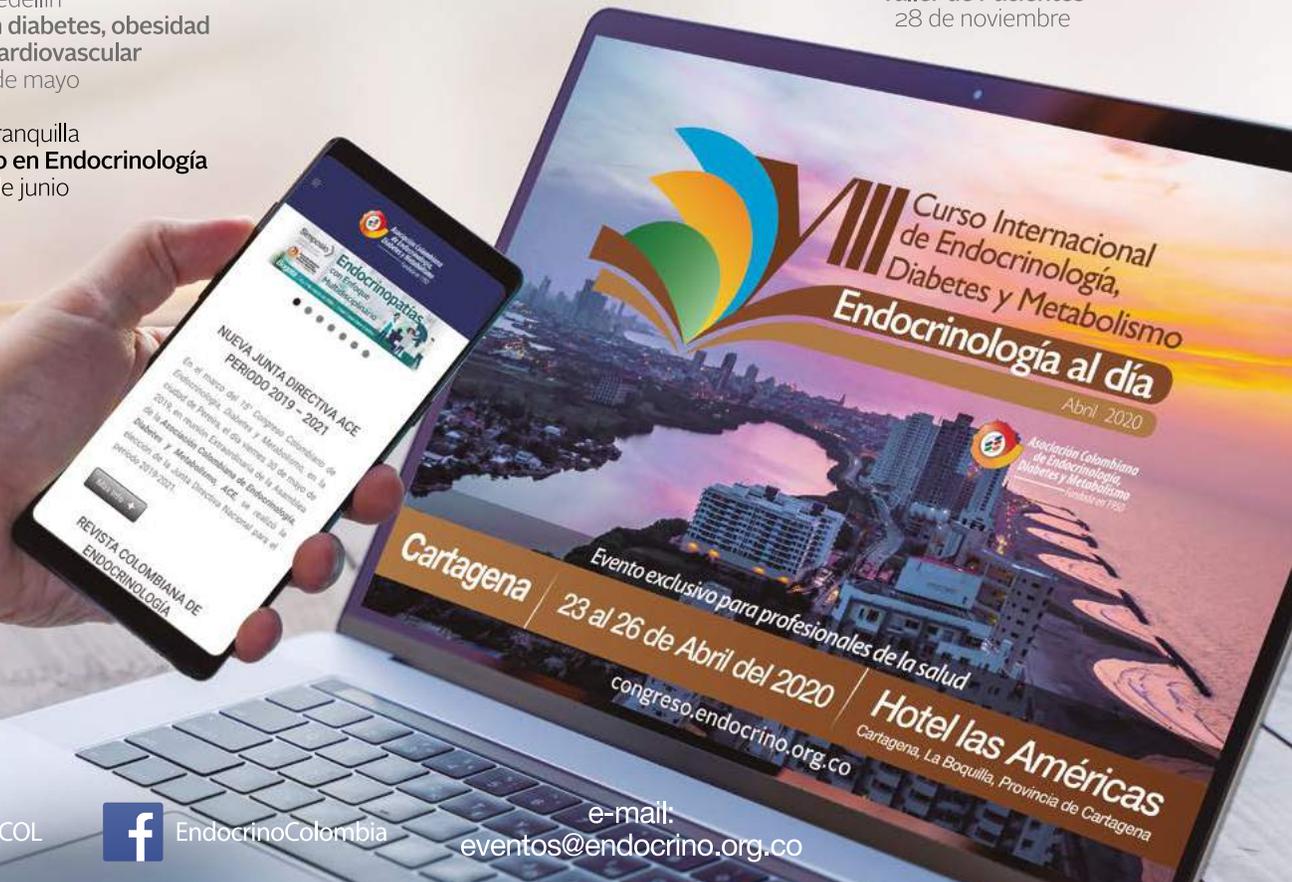
Bucaramanga
Taller de Pacientes
14 de noviembre

Medellín
Taller de Pacientes
14 de noviembre

Barranquilla
**Obesidad y Diabetes. Estado actual
en Latinoamerica**
21 de noviembre

Cartagena
Taller de Pacientes
21 de noviembre

Bogotá
Taller de Pacientes
28 de noviembre



@ENDOCRINO_COL

EndocrinoColombia

e-mail:
eventos@endocrino.org.co

www.endocrino.org.co

CRÉDITOS

Editor General

Enrique Ardila Ardila, MD. (Bogotá, Colombia)

Comité Editorial

Agaph Stella Acosta Prada, MD. (Bogotá, Colombia)

Luz Angela Casas Figueroa, MD. (Cali, Colombia)

Roberto Franco Vega, MD. (Bogotá, Colombia)

Alfredo Jácome Roca, MD. (Ocala, Estados Unidos)

Amanda Páez Talero, MD. (Bogotá, Colombia)

William Rojas García, MD. (Bogotá, Colombia)

Comité Científico Consultor

Ernesto Bernal-Mizrachi, MD. (Ann Arbor, Estados Unidos)

Jorge Eduardo Caminos Pinzón, MSc. PhD. (Bogotá, Colombia)

Marco Danon, MD. (Miami, Estados Unidos)

Gustavo Duque Naranjo, MD. PhD. FRACP. (Sydney, Australia)

Camilo Jiménez Vásquez, MD. (Houston, Estados Unidos)

Guido Lastra González, MD. (Columbia, Estados Unidos)

Fernando Lizcano Losada, MD. PhD. (Bogotá, Colombia)

Carlos Olimpo Mendivil Anaya, MD. PhD. (Bogotá, Colombia)

Andrés Julián Muñoz Muñoz, MD. (Ann Arbor, Estados Unidos)

Alexia Peña Vargas, MD. PhD. FRACP. (Adelaide, Australia)

Myriam Sánchez de Gómez, MSc. (Bogotá, Colombia)

Junta Directiva 2019 - 2021

Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

Presidente: Henry Tovar Cortés, MD. (Bogotá, Colombia)

Vicepresidente: Katherine Restrepo Erazo, MD. (Cali, Colombia)

Secretario: José Luis Torres Grajales, MD. (Medellín, Colombia)

Fiscal Médico: Rafael Castellanos Bueno, MD. (Bucaramanga, Colombia)

Presidente Capítulo Bolívar Grande: Alejandro Castellanos Pinedo, MD. (Montería, Colombia)

Presidente Capítulo Caribe: Carlos Cure Cure, MD. (Barranquilla, Colombia)

Presidente Capítulo Central: Luis Felipe Fierro Maya, MD. (Bogotá, Colombia)

Presidente Capítulo Eje Cafetero: Alejandro Marín Sánchez, MD. (Pereira, Colombia)

Presidente Capítulo Noroccidente: Claudia Monsalve Arango, MD. (Medellín, Colombia)

Presidente Capítulo Nororiental: Harold García Touchie, MD. (Cúcuta, Colombia)

Presidente Capítulo Suroccidente: Mónica Yanneth Barraza Gerardino, MD. (Cali, Colombia)

Coordinación Editorial

Natalia Andrea Arcila Murcia

E-mail: revista@endocrino.org.co

Teléfono: (00571) 6420243 - 6420245

Página web: <http://revistaendocrino.org>

Revisión Editorial, Diagramación e Impresión

Distribuna Editorial Médica

Diseño y diagramación: Arley Bácares Tique

Corrección de estilo: Carlos Hernán Torres Caballero

ÍNDICE

| | |
|--|------|
| RECOMENDACIONES DEL PANEL DE EXPERTOS SOBRE LA FISIOPATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS EN LA POBLACIÓN ADULTA. ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE ENDOCRINOLOGÍA, DIABETES Y METABOLISMO Y SOCIEDAD COLOMBIANA DE CARDIOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDIOVASCULAR | ▶ 4 |
| CARGA GLOBAL DE LA ENFERMEDAD, FISIOPATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DE LAS DISLIPIDEMIAS | ▶ 5 |
| CLASIFICACIÓN DE LAS DISLIPIDEMIAS, ESCALAS DE RIESGO Y METAS DE CONTROL LIPÍDICO | ▶ 7 |
| RIESGO CARDIOVASCULAR RESIDUAL (RCDVR) | ▶ 11 |
| DEFINICIÓN DE RCDVR | ▶ 13 |
| RECOMENDACIONES PARA REDUCIR EL RCDV | ▶ 15 |
| TRATAMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS | ▶ 15 |
| ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA PCSK9 | ▶ 25 |
| ALGUNAS SITUACIONES ESPECIALES EN EL MANEJO DE LAS DISLIPIDEMIAS | ▶ 29 |
| INFECCIÓN POR VIH | ▶ 30 |
| CONCLUSIONES | ▶ 31 |

Recomendaciones del panel de expertos sobre la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en la población adulta. Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo y Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Vargas-Uricoechea H¹, Ruiz AJ², Gómez EA³, Román-González A⁴, Castillo J⁵, Merchán A⁶, Toro JM⁷.

¹Internista-Endocrinólogo, MSc en Epidemiología, PhDC en Ciencias biomédicas, Profesor asociado y director del grupo de investigación en enfermedades metabólicas, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

²Especialista en Medicina Interna, especialista clínico en hipertensión arterial, MSc en epidemiología clínica. Profesor titular de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

³Internista-Cardiólogo, jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares, Fundación Clínica Shaio, Bogotá, Colombia.

⁴Internista-Endocrinólogo, Profesor departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, servicio de Endocrinología, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.

⁵Internista-Endocrinólogo, jefe de la Unidad de Metabolismo y Hormonas de la EPS Compensar, y del servicio de Endocrinología Los Cobos Medical Center, Bogotá, Colombia.

⁶Cardiólogo, experto en lípidos. Clínica Shaio y Clínica de Marly, Bogotá, Colombia.

⁷Especialista en medicina interna. MSc en Epidemiología. Fellow ACP. Decano de Medicina, Universidad EIA, Medellín, Colombia.

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de morbilidad y mortalidad en el mundo, tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo. La dislipidemia –asociada a la disfunción endotelial- y a los fenómenos inflamatorios vasculares, son los procesos iniciales en la patogénesis de la enfermedad arterial arteriosclerótica. Es evidente la asociación directa y lineal entre los niveles de colesterol de baja densidad y el riesgo de enfermedad arterial arteriosclerótica, al igual que el efecto benéfico de la intervención con fármacos que actúan en diferentes niveles (estatinas, ezetimibe, fibratos, anticuerpos monoclonales contra la PCSK9, entre otros).

Por su parte, la hipertrigliceridemia, y los niveles bajos de colesterol de alta densidad, al igual que otros parámetros como el colesterol no-HDL y otras lipoproteínas, también juegan un papel importante en la etiopatogenia de la enfermedad arteriosclerótica, y existe evidencia en favor de la modificación de dichos parámetros. Los nuevos fármacos han cambiado de forma sustancial los desenlaces cardiovasculares en individuos con alto riesgo cardiovascular, y en individuos con intolerancia a las estatinas. Las diferentes guías internacionales para el manejo de la dislipidemia comparten muchos aspectos respecto al manejo farmacológico y no farmacológico. Sin embargo, existen algunas diferencias importantes entre ellas, incluso en la forma de abordar individuos con situaciones especiales de dislipidemia (embarazo, enfermedad renal crónica, entre otras).

Palabras claves: Cardiovascular, cLDL, estatinas, fibratos, riesgo, dieta, ezetimibe, PCSK9.

Background:

Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality in the world, both in developed and developing countries. Dyslipidemia –associated with endothelial dysfunction- and vascular inflammatory phenomena are the initial processes in the pathogenesis of arteriosclerotic arterial disease. The direct and linear association between LDLc levels and the risk of arteriosclerotic arterial disease is evident, as is the beneficial effect of the intervention with drugs that act at different levels (statins, ezetimibe, fibrates, iPCSK9, etc.). Moreover, hypertriglyceridemia, and low levels of HDL-C, as well as other parameters such as non-HDLc and other lipoproteins, also play an important role in the etiopathogenesis of arteriosclerotic disease, and there is evidence in favor of the

modification of said parameters. The new drugs have substantially modified the cardiovascular results in individuals with high cardiovascular risk, and in individuals with intolerance to statins. The different international guidelines for the management of dyslipidemia share many aspects regarding pharmacological and non-pharmacological management, however, there are some important differences between them; even in the way of dealing with individuals with special dyslipidemia situations (pregnancy, chronic kidney disease, inter alia).

Keywords: Cardiovascular, LDLc, statins, fibrates, risk, diet, ezetimibe, PCSK9.

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECDV) es la principal causa de muerte en el mundo y es la responsable de más de la tercera parte de todas las muertes en individuos mayores de 35 años (1, 2). La ECDV incluye la enfermedad arterial coronaria (EAC) y, en conjunto, el infarto agudo del miocardio (IAM) y la angina estable e inestable; la enfermedad cerebrovascular (ECV) y la enfermedad arterial periférica (EAP). Por su parte, la ECDV arterioesclerótica (ECDVA) se define como una condición difusa que involucra un proceso inflamatorio que produce, entre otros aspectos, el engrosamiento y endurecimiento de la pared arterial, debido a la formación en su interior de placas con depósitos de grasa, colesterol, residuos celulares, calcio y fibrina. La presencia de la placa arterial está directamente asociada con la elevación en los niveles de colesterol de baja densidad [o también, LDL (cLDL)]; es más, existe una clara evidencia de que el cLDL tiene un papel clave en la fisiopatología de la lesión arterioesclerótica, ya que su retención y acumulación en la pared arterial induce y perpetúa el fenómeno inflamatorio que da lugar a la formación de la placa, y al posterior estrechamiento y obstrucción de la arteria que conduce a la ECDV (3, 4). Asimismo, los estudios observacionales, los de aleatorización mendeliana y los de intervención, demuestran una asociación lineal entre la magnitud de la exposición absoluta a los niveles elevados de cLDL y el riesgo de desarrollar ECDV (5, 6). A lo largo del tiempo, se han desarrollado numerosas guías de manejo y recomendaciones por diversas sociedades, asociaciones y grupos de expertos que coinciden en aspectos como los siguientes:

1. El cLDL es el parámetro lipídico que más se asocia con la presencia de ECDV.
2. La reducción de los niveles de cLDL se asocia con reducción del riesgo de ECDV, y a mayor reducción de los niveles de cLDL, mayor reducción del riesgo de ECDV.
3. La intensidad de la terapia hipolipemiente debe ser ajustada según el riesgo absoluto de ECDVA para cada individuo.
4. El manejo hipolipemiente con estatinas es la estrategia más efectiva, con base en la evidencia, para reducir el riesgo de ECDV.

Objetivos

El objetivo de estas recomendaciones es proveer un método de consulta fácil y práctico de los aspectos más relevantes en el abordaje de las dislipidemias más frecuentes en población adulta, abarcando aspectos sobre la fisiopatología, diagnóstico, clasificación y estratificación del riesgo, riesgo residual, cambios terapéuticos en estilo de vida, terapia farmacológica con estatinas y otros hipolipemiantes (incluidas las terapias novedosas), y se hace el enfoque del manejo de las dislipidemias en algunas situaciones especiales.

Carga global de la enfermedad, fisiopatología y diagnóstico de las dislipidemias

Carga global de las dislipidemias

La ECDV es la principal causa de muerte en el mundo. Las dislipidemias, y en particular la hipercolesterolemia (seguida de la hipertrigliceridemia), es uno de los principales factores de riesgo modificables para la ECDV. Las dislipidemias pueden originarse en alteraciones genéticas o en un estilo de vida y dieta inapropiados; por esta razón, las terapias modificadoras de lípidos, como las estatinas, junto con los cambios terapéuticos en el estilo de vida (CTEV) son la base de la prevención cardiovascular primaria y secundaria (7, 8). La prevalencia de las diferentes dislipidemias varía dependiendo de la definición y la población estudiada, por ejemplo, en individuos con EAC, la prevalencia de dislipidemia es dos veces mayor que la de individuos sin EAC (apareados por edad y sexo). Se calcula que la elevación del cLDL contribuye a más de 2,6 millones de muertes por año en el mundo; y en los cinco países más grandes de la Unión Europea (Alemania, Francia, Italia, España y Reino Unido), se estima que más de 130 millones de individuos tienen niveles elevados de cLDL; lo que convierte a Europa en el área geográfica con la mayor prevalencia de hipercolesterolemia en el mundo. Por su parte, en Estados Unidos de Norteamérica, más de 100 millones de individuos tienen niveles elevados de cLDL, y cerca del 37 % de la población presenta niveles de cLDL que requerirían, eventualmente, manejo farmacológico con estatinas. Adicionalmente, cerca de 29 millones de personas tienen niveles de colesterol total (CT) ≥ 240 mg/dL (lo cual duplicaría el riesgo de ECDV respecto a aquellos individuos con niveles normales de CT) y 95 millones de adultos ≥ 20 años tienen niveles de cLDL ≥ 200 mg/dL (9, 10).

En Latinoamérica, el estudio Carmela evaluó los factores de riesgo cardiovascular (FRCDV) en siete ciudades, incluida Bogotá. Se encontró una prevalencia de hipertensión arterial (HA) del 18 %, de diabetes mellitus (DM) del 7 %, de síndrome metabólico del 20 %, de obesidad del 23 % y de tabaquismo del 30 %. En este estudio se encontró una prevalencia de

hipercolesterolemia del 14 %, definida como un valor de CT ≥ 240 mg/dL y una prevalencia de placa aterosclerótica carotídea del 8 %. En un análisis posterior de este estudio, se encontró en Bogotá un promedio de CT de 193,7 mg/dL, de cLDL de 120,4 mg/dL, de colesterol de alta densidad [o también, HDL (cHDL)] de 42,2 mg/dL y de triglicéridos (Tg) de 164,7 mg/dL. Además, se encontró que la prevalencia de hipercolesterolemia era de 11,7 % y la de cLDL elevado de 19,1 % (11, 12).

Fisiopatología de las dislipidemias

Las principales lipoproteínas plasmáticas son los quilomicrones, los remanentes de quilomicrones, el colesterol de muy baja densidad [o también, VLDL (cVLDL)], el cLDL, el cHDL, y la lipoproteína (a) [Lp(a)]. Las lipoproteínas se componen en términos generales de una o varias apoproteínas (dependiendo del tipo de lipoproteínas), de una monocapa de fosfolípidos con colesterol libre y un centro que contiene Tg y ésteres de colesterol. Las lipoproteínas se clasifican por su densidad y diámetro, como su nombre lo indica (Tabla 1) (13, 14).

El colesterol tiene dos vías metabólicas principales, la *vía endógena* y la *vía exógena*. En la *vía exógena*, el colesterol y los Tg provenientes de la dieta ingresan al enterocito, y el transporte activo del colesterol al interior del enterocito es mediado por la proteína NPC1L1 (molécula que es inhibida por el ezetimibe). Los lípidos dietarios son ingresados al cuerpo y forman quilomicrones, que son transportados por los conductos linfáticos a la circulación sistémica. En los capilares, mediante la lipoproteína lipasa endotelial, los quilomicrones entregan los ácidos grasos a los tejidos como el músculo y la grasa. Los quilomicrones luego de hacer esta distribución de ácidos grasos libres forman los remanentes de quilomicrones e ingresan al hígado mediante el receptor de cLDL (15, 16).

En la *vía endógena*, el hígado produce cVLDL para la entrega de ácidos grasos al cuerpo y posteriormente se convierte a colesterol de densidad intermedia [o también IDL (cIDL)], y luego a cLDL, para ser reciclado nuevamente en el hígado. El cLDL ingresa al hígado mediante endocitosis mediada por el receptor de cLDL (LDL-R). La unión al LDL-R depende de que la apoproteína apoB-100 sea funcional en la molécula

del cLDL. Si hay alteraciones en el LDL-R o en la apoB-100 se produce hipercolesterolemia familiar (HF). Adicionalmente, existe una proteína llamada proteína adaptadora del LDL-R (LDL-RAP1); esta proteína permite que se induzca la endocitosis mediada por clatrina del complejo LDL-R/cLDL. Aunque es infrecuente, las mutaciones en LDL-RAP1 también pueden producir HF. Una vez ingresado al hepatocito, el LDL-R se recicla y emerge nuevamente. Este proceso se presenta aproximadamente 150 veces por día, y es regulado por la proconvertasa de subtilixina kexina tipo 9 (PCSK9). Esta proteína es secretada por el hígado, se une al LDL-R y una vez se endocita el LDL-R/cLDL, impide el reciclamiento del LDL-R a la superficie (Figura 1) (17, 18). Las mutaciones con ganancia de la función de la PCSK9 producen HF, y las mutaciones con pérdida de su función producen niveles de cLDL bajos, y se asocian con bajo riesgo cardiovascular (RCDV) (Tabla 2). Existen 4 tipos de dislipidemias desde el punto de vista clínico: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia mixta y cHDL bajo. Las causas de estos 4 tipos de dislipidemias pueden ser primarias o por causas genéticas o secundarias a enfermedades sistémicas (Tabla 3).

Diagnóstico de las dislipidemias

El diagnóstico de dislipidemias se realiza mediante la interpretación del perfil lipídico. Según el ATP III (*Adult Treatment Panel*, por sus siglas en inglés) el cLDL se define como óptimo cuando es < 100 mg/dL, cercano a lo óptimo entre 100-129, límite alto entre 130-159, alto entre 160-180 y muy alto cuando es ≥ 190 . Un nivel bajo de cHDL se presenta si es < 40 mg/dL y los Tg se consideran en nivel alto cuando están > 200 mg/dL. La dislipidemia mixta se diagnostica cuando hay hipercolesterolemia con hipertrigliceridemia. El perfil lipídico no requiere, en la mayoría de los casos, realizarse en ayunas (esta condición es necesaria si hay hipertrigliceridemia). Actualmente se propone que, si el perfil lipídico no se realizó en ayunas, y los Tg reportan un valor ≥ 400 mg/dL, se debe repetir dicho perfil. Es más, se considera que la utilidad del perfil lipídico en período de no-ayuno puede predecir mucho mejor el RCDV de un individuo. Otra prueba que se recomienda es el

Tabla 1. Características de las lipoproteínas mayores

| Lipoproteína | Densidad (gm/dL) | Diámetro (nm) | Lípidos % | | |
|---------------|------------------|---------------|---------------|------------|--------------|
| | | | Triglicéridos | Colesterol | Fosfolípidos |
| Quilomicrones | 0,95 | 75-1200 | 80-95 | 2-7 | 3-9 |
| cVDL | 0,95-1,006 | 30-80 | 55-80 | 5-15 | 10-20 |
| cIDL | 1,006-1,019 | 25-35 | 20-50 | 20-40 | 15-25 |
| cLDL | 1,019-1,063 | 18-25 | 40-50 | 40-50 | 20-25 |
| cHDL | 1,063-1,210 | 5-12 | 15-25 | 15-25 | 20-30 |

cálculo del colesterol no-HDL (el cual se calcula a partir de la diferencia entre el CT y el cHDL). Este cálculo incluye el cLDL, cIDL, cVLDL y los remanentes de cVLDL (19, 20). En aquellos pacientes con EAC, sin alteraciones evidentes en el perfil lipídico, o en pacientes con HF e IAM, o en aquellos con historia familiar fuerte de ECDV sin dislipidemia identificable o con hipercolesterolemia refractaria a estatinas, debe medirse la Lp(a). Adicionalmente, la medición de Lp(a) debe considerarse al menos una vez en la vida en todo individuo adulto, para identificar a aquellos con niveles de Lp(a) heredados muy altos (>180 mg/dL), que pueden tener un riesgo a lo largo de la vida de ECDVA equivalente al riesgo asociado de la hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe) (21, 22). El cLDL se puede medir de forma directa o a partir de la fórmula de Friedewald (la cual puede realizarse si los Tg son <400 mg/dL). La fórmula se realiza de la siguiente forma: $cLDL = CT - cHDL \cdot Tg / 5$. Finalmente, las diferentes guías internacionales recomiendan realizar el tamizaje del perfil lipídico en cierto tipo de individuos de la población, entre los que se destacan, personas con HA o con DM2 (Tabla 4).

Figura 1. Degradación y reciclamiento del LDL-R

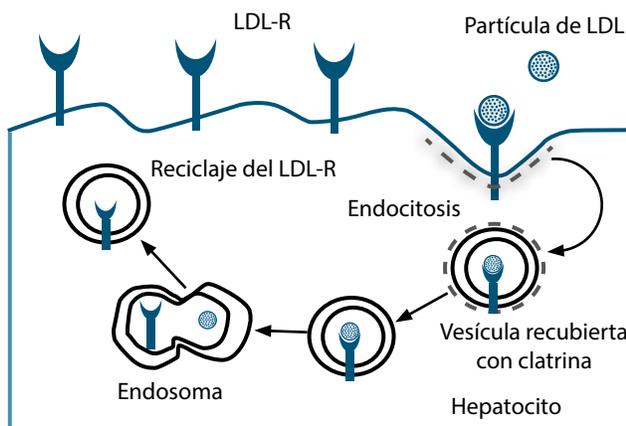


Tabla 2. Características comparativas de las mutaciones en el gen de la PCSK9

| Mutaciones con ganancia de su función | Mutaciones con pérdida de su función |
|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Mayor metabolismo del LDL-R | Menor metabolismo del LDL-R |
| Menor número de LDL-R | Mayor número de LDL-R |
| Mayor nivel de cLDL | Menor nivel de cLDL |
| Mayor RCDV | Menor RCDV |

Clasificación de las dislipidemias, escalas de riesgo y metas de control lipídico

La mayoría de las guías internacionales recomienda una herramienta de indicación probabilística, que incluye los FRCDV tradicionales para poder estimar el riesgo de un evento cardiovascular aterosclerótico. Si bien esto podría ser una estrategia práctica, permitiendo estimaciones cuantitativas de riesgo a 10 y hasta 30 años, es importante tener presentes sus limitaciones, por ejemplo, la falta de precisión asociada a su aplicación a un individuo de una escala derivada de modelos de riesgo poblacional que podría, en muchos casos, subestimar el riesgo individual (23, 24). Adicionalmente, la mayoría de las escalas no han sido validadas prospectivamente en su precisión y en su capacidad real de lograr la disminución de eventos cardiovasculares. Bajo esas consideraciones, consideramos que el uso de escalas como: SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*), o la calculadora de riesgo (ASCVD *Risk Estimator American College of Cardiology*) no se deben recomendar en nuestro país, puesto que se considera que podrían sobrestimar los resultados del cálculo de riesgo. En este sentido, en las guías colombianas de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años, del Ministerio de Salud y Protección Social-Colciencias (2014) se planteó la pregunta para la población colombiana de la siguiente manera: ¿El modelo de Framingham, comparado con los modelos PROCAM (*Prospective Cardiovascular Munster*) y SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*), tiene mejor desempeño en la predicción de desenlaces cardiovasculares y cerebrovasculares en pacientes con diagnóstico de dislipidemia?

Realmente en Colombia (hasta la fecha), solo se han validado las escalas de Framingham y PROCAM. De acuerdo con la información consignada, esta se validó en pacientes catalogados como de riesgo bajo e intermedio; y el número de eventos cardiovasculares predichos por la función de riesgo de Framingham sobrestimó los observados (relación entre eventos esperados y observados de 1,31), y se encontró una baja capacidad para diferenciar a los pacientes de bajo riesgo de los de alto riesgo. Si bien la función de riesgo de PROCAM, ajustada por sexo tuvo una mejor capacidad de discriminación (con buena calibración), el grupo evaluador de las guías decidió recomendar la escala de Framingham, pero haciéndole una calibración que consiste en multiplicar el riesgo calculado del Framingham original por 0,75 (25, 26). Otros modelos de predicción, como el SCORE y el propuesto en las guías del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA 2013), no han sido validados en Colombia, y es esperable que sobrestimen el riesgo. Nosotros nos acogemos a las recomendaciones en este sentido de las guías colombianas (Figura 2).

Tabla 3. Tipos de dislipidemias, causas primarias y secundarias más frecuentes

| Hipertrigliceridemia | Hipercolesterolemia | Dislipidemia mixta | cHDL Bajo |
|---|--|---|--|
| Trastornos primarios | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Deficiencia de lipoproteinlipasa Deficiencia de APOCII Hipertrigliceridemia familiar Disbetalipoproteinemia Hiperquilomicronemia familiar Hiperlipidemia familiar combinada | <ul style="list-style-type: none"> HF Hipercolesterolemia poligénica Deficiencia familiar de apoB-100. Mutaciones en el gen que codifica para la apoB-100 Sitosterolemia Mutaciones en el gen que codifica para el LDL-R | <ul style="list-style-type: none"> Hiperlipidemia familiar combinada Disbetalipoproteinemia Variaciones genéticas de la apo E Deficiencia familiar de lipasa hepática | <ul style="list-style-type: none"> Hipoalfalipoproteinemia Mutaciones de la ApoAI Deficiencia de LCAT Deficiencia de ABCA1 |
| Trastornos secundarios | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> DM Hipotiroidismo ERC Dieta rica en carbohidratos Obesidad Resistencia a la insulina Medicamentos: estrógenos, etanol, β-bloqueadores, inhibidores de proteasa, esteroides, retinoides, resinas de unión a ácidos biliares, antipsicóticos, lipodistrofias, tiazidas, esteroides anabólicos, inmunosupresores Enfermedad hepática Enfermedades autoinmunes inflamatorias crónicas Síndrome nefrótico Acromegalia, síndrome de Cushing Infección por VIH Infección por virus de la hepatitis C | | | |

Tabla 4. Recomendaciones para el tamizaje poblacional del perfil lipídico

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Una vez cada 5 años en adultos ≥20 años |
| <ul style="list-style-type: none"> En ausencia de factores de riesgo de ECDVA, el tamizaje en individuos de 45-65 años debe realizarse al menos 1 vez cada 1-2 años. Un tamizaje más frecuente se recomienda cuando están presentes múltiples FRCDV |
| <ul style="list-style-type: none"> En ≥65 años, debe realizarse tamizaje anual para aquellos con 0-1 FRCDV. En este grupo de edad, todo individuo con múltiples FRCDV debe ser tamizado. El tamizaje para este grupo poblacional se basa en la edad y el riesgo de base del individuo (no por el género), por lo tanto, hombres y mujeres deben ser evaluados de la misma manera |
| <ul style="list-style-type: none"> DM 2 |
| <ul style="list-style-type: none"> HA |
| <ul style="list-style-type: none"> Obesidad, síndrome metabólico, síndrome de ovario androgénico |
| <ul style="list-style-type: none"> ECDVA; o antecedentes familiares de ECDV prematura |
| <ul style="list-style-type: none"> Enfermedad autoinmune inflamatoria crónica |
| <ul style="list-style-type: none"> Historia de HF |
| <ul style="list-style-type: none"> ERC |

Figura 2. Cálculo del riesgo a 10 años de infarto del miocardio o muerte coronaria, según el modelo de Framingham

| Criterios de Framingham (hombres) | | | | | | | |
|-----------------------------------|------------|------------------------|------------------|-------------------|---------------|-------------------|--------|
| Edad | Puntaje | Colesterol total mg/dL | Puntaje por edad | | | | |
| | | | 20-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 |
| 20-34 | -9 | <160 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 35-39 | -4 | 160-199 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| 40-44 | 0 | 200-239 | 7 | 5 | 3 | 1 | 0 |
| 45-49 | 3 | 240-279 | 9 | 8 | 4 | 2 | 1 |
| 50-54 | 6 | >280 | 11 | 8 | 5 | 3 | 1 |
| 55-59 | 8 | | | | | | |
| 60-64 | 10 | | | | | | |
| 65-69 | 11 | | | | | | |
| 70-74 | 12 | | | | | | |
| 75-79 | 13 | | | | | | |
| Puntaje edad | | | | | | HDL mg/dL | Puntos |
| No fuma | 20-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | 60 | 1 |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 50-59 | 0 |
| Fuma | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | 40-49 | 1 |
| | | | | | | <40 | 2 |
| Presión sistólica mm Hg | No tratada | Tratada | Puntaje total | %Riesgo a 10 años | Puntaje total | %Riesgo a 10 años | |
| <120 | 0 | 0 | <0 | <1 | 9 | 5 | |
| 120-129 | 0 | 1 | 0 | 1 | 10 | 6 | |
| 130-139 | 1 | 2 | 1 | 1 | 11 | 8 | |
| 140-159 | 1 | 2 | 2 | 1 | 12 | 10 | |
| ≥160 | 2 | 3 | 3 | 1 | 13 | 12 | |
| | | | 4 | 1 | 14 | 16 | |
| | | | 5 | 2 | 15 | 20 | |
| | | | 6 | 2 | 16 | 25 | |
| | | | 7 | 3 | ≥17 | ≥30 | |
| | | | 8 | 4 | | | |
| Riesgo cardiovascular | | | | | | | |
| <10 | Leve | | | | | | |
| 10-20 | Moderado | | | | | | |
| >20 | Severo | | | | | | |

| Criterios de Framingham (mujeres) | | | | | | | |
|-----------------------------------|------------|------------------------|------------------|-------------------|---------------|-------------------|--------|
| Edad | Puntaje | Colesterol total mg/dL | Puntaje por edad | | | | |
| | | | 20-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 |
| 20-34 | -7 | <160 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 35-39 | -3 | 160-199 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 |
| 40-44 | 0 | 200-239 | 8 | 6 | 4 | 2 | 1 |
| 45-49 | 3 | 240-279 | 11 | 8 | 5 | 3 | 2 |
| 50-54 | 6 | >280 | 13 | 10 | 7 | 4 | 2 |
| 55-59 | 8 | | | | | | |
| 60-64 | 10 | | | | | | |
| 65-69 | 12 | | | | | | |
| 70-74 | 14 | | | | | | |
| 75-79 | 16 | | | | | | |
| Puntaje edad | | | | | | HDL mg/dL | Puntos |
| No fuma | 20-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | 60 | 1 |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 50-59 | 0 |
| Fuma | 9 | 7 | 4 | 2 | 1 | 40-49 | 1 |
| | | | | | | <40 | 2 |
| Presión sistólica mm Hg | No tratada | Tratada | Puntaje total | %Riesgo a 10 años | Puntaje total | %Riesgo a 10 años | |
| <120 | 0 | 0 | <9 | <1 | 17 | 5 | |
| 120-129 | 1 | 3 | 9 | 1 | 18 | 6 | |
| 130-139 | 2 | 4 | 10 | 1 | 19 | 8 | |
| 140-159 | 3 | 5 | 11 | 1 | 20 | 11 | |
| ≥160 | 4 | 6 | 12 | 1 | 21 | 14 | |
| | | | 13 | 2 | 22 | 17 | |
| | | | 14 | 2 | 23 | 22 | |
| | | | 15 | 3 | 24 | 27 | |
| | | | 16 | 4 | ≥25 | ≥30 | |
| Riesgo cardiovascular | | | | | | | |
| <10 | Leve | | | | | | |
| 10-20 | Moderado | | | | | | |
| >20 | Severo | | | | | | |

Multiplicar X 0,75

En el siguiente link se encuentra la calculadora de riesgo de Framingham (recuerde que una vez obtenga el resultado, este se debe multiplicar por 0,75 para corregir el resultado para la población colombiana). <https://www.mdcalc.com/framingham-coronary-heart-disease-risk-score>

Desde un punto de vista práctico, este panel de expertos decidió acogerse a las recomendaciones actuales internacionales para la estratificación de riesgo (Figuras 3-5); y las metas a lograr de acuerdo con las siguientes categorías de RCDV:

Grupo 1: pacientes con riesgo extremo

- a. ECDVA progresiva, incluida la angina inestable a pesar de alcanzar un nivel de cLDL <70 mg/dL
- b. ECDVA establecida en pacientes con DM, enfermedad renal crónica (ERC) estadio (3/4) o HFHe
- c. Historia de ECDVA prematura (hombres <55 años y mujeres <65 años).

Grupo 2: pacientes de muy alto riesgo

- a. Hospitalización reciente o establecida, por síndrome coronario agudo (SCA), enfermedad vascular carotídea, o EAP, o riesgo por Framingham modificado para Colombia >20 % a 10 años
- b. DM o ERC (3/4) con ≥ 1 FRCDV
- c. HFHe.

Grupo 3: pacientes de alto riesgo

- a. >2 FRCDV, y riesgo calculado por Framingham modificado para Colombia entre 10 % y 20 % a 10 años
- b. DM o ERC (3/4) sin otro FRCDV.

Grupo 4: pacientes con riesgo moderado

- a. <de 2 FRCDV, y riesgo calculado por Framingham modificado para Colombia entre <10 % a 10 años.

Grupo 5: pacientes con bajo riesgo

- a. 0 FRCDV.

Figura 3. Grupos 1 y 2 de riesgo cardiovascular (riesgo extremo y muy alto riesgo)

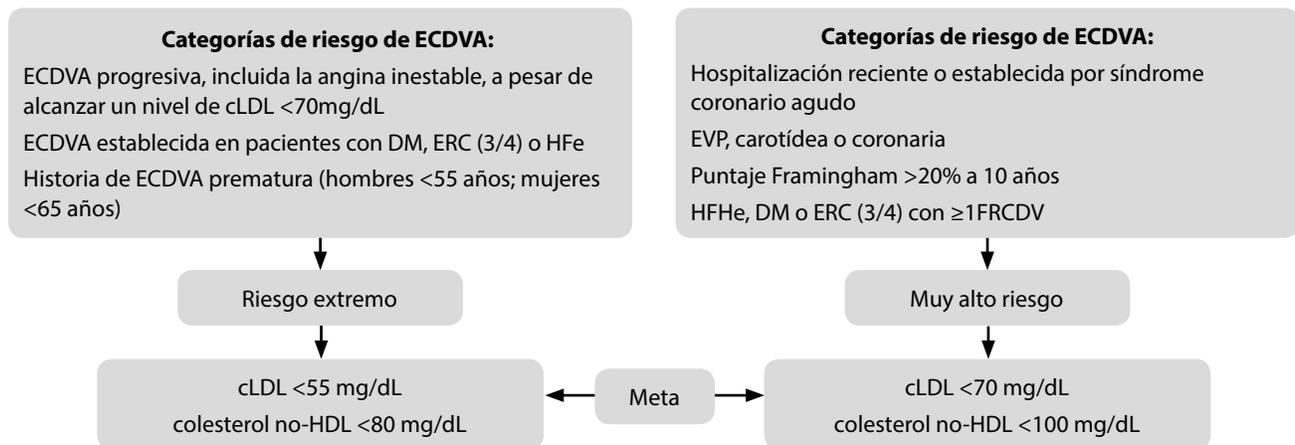


Figura 4. Grupos 3 y 4 de riesgo cardiovascular (riesgo alto e intermedio)

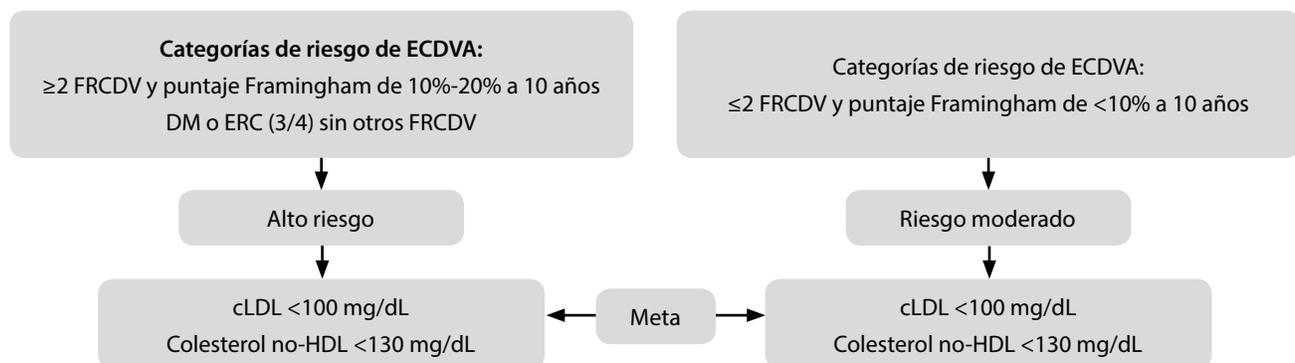
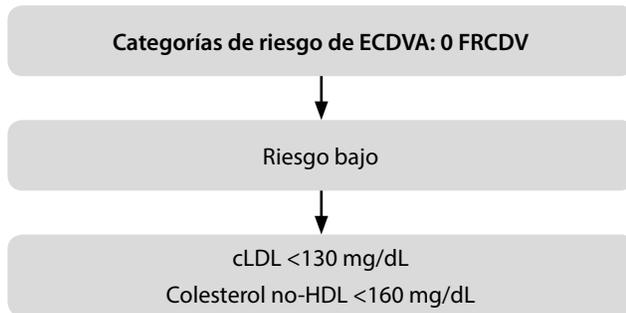


Figura 5. Grupo 5 de riesgo cardiovascular (riesgo bajo)



En la **Figura 6** se clasifican dos condiciones consideradas de alto riesgo y que, adicionalmente, requieren intervenciones más intensivas (individuos con DM o con ERC).

La importancia de la clasificación y su simplificación es que permite una evaluación rápida y sencilla del nivel de RCDV de cada uno de los grupos, para poder indicar posteriormente las metas recomendadas para cLDL y colesterol no-HDL, de acuerdo con el riesgo establecido. Las recomendaciones internacionales establecen las metas de los lípidos para los grupos con la clasificación aportada; en este panel de expertos solo se cambian las metas de los grupos de riesgo moderado, en las que la meta de cLDL debe ser <130 mg/dL, y las de colesterol no-HDL <160 mg/dL, más laxas que las propuestas en las guías de lípidos del año 2017. Igualmente, en el grupo de pacientes de bajo riesgo, en los que la meta de cLDL es <160 mg/dL, y las de colesterol no-HDL menor de 190, el panel propone seguir con las metas propuestas en las guías 2017.

Adicionalmente, el *score* de calcio arterial coronario (CAC *score*) –valorado por medio de tomografía axial computarizada– puede ayudar en la toma de decisiones respecto al tratamiento en individuos con riesgo moderado de ECDVA, ya

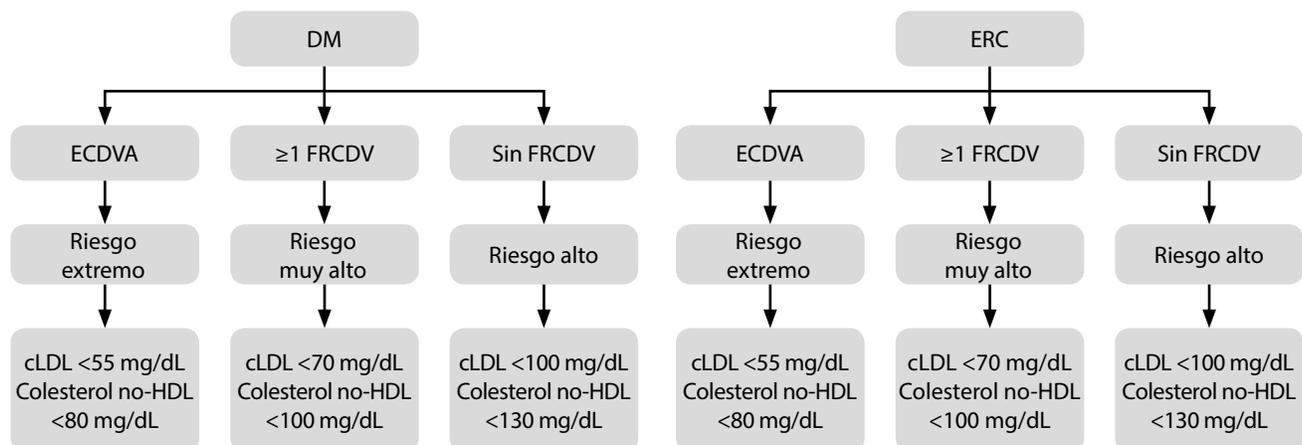
que proporciona estrategias de manejo en pacientes en los que la meta de cLDL no se logra con intervenciones de estilo de vida (y en donde existe la pregunta si se debe instaurar un tratamiento reductor del cLDL). Por su parte, el uso de la ApoB en la estratificación del riesgo, puede ser una mejor medida para individuos expuestos a lipoproteínas aterogénicas, por lo tanto, puede ser particularmente útil para la valoración del riesgo en personas en las que la medición del cLDL subestima dicha carga (por ejemplo, en aquellos con niveles elevados de Tg, o en personas con DM, obesidad, o niveles muy bajos de cLDL) (23,27, 28).

Riesgo cardiovascular residual (RCDVR)

La ECDV es aún la principal causa de mortalidad en el mundo, origina más muertes que todas las formas combinadas de cáncer y que todas las enfermedades del tracto respiratorio bajo. En general, se considera que la EAC es la primera causa subyacente de muerte atribuible a ECDV. El panorama ha sido tan desalentador, que se han llevado a cabo múltiples estrategias e iniciativas con el objetivo de reducir la carga global de la ECDV (29-31). Las intervenciones universales en su prevención se han resumido en tres grandes grupos:

- a. El primero de ellos son las intervenciones enfocadas en reducir la frecuencia de factores de riesgo para ECDV en la población general (teniendo en cuenta también que, un número importante de eventos cardiovasculares ocurren en poblaciones denominadas de “bajo riesgo”) estas intervenciones poblacionales se han dirigido al cese del consumo de tabaco, la modificación en los niveles de presión arterial y de colesterol, por medio de programas nacionales enfocados en la reducción del consumo de sal y grasas saturadas, sumado al incremento en la actividad física (intervenciones no farmacológicas) haciendo énfasis en estilos de vida saludables. En este sentido, la preven-

Figura 6. Clasificación de riesgo por condiciones específicas (DM y ERC)



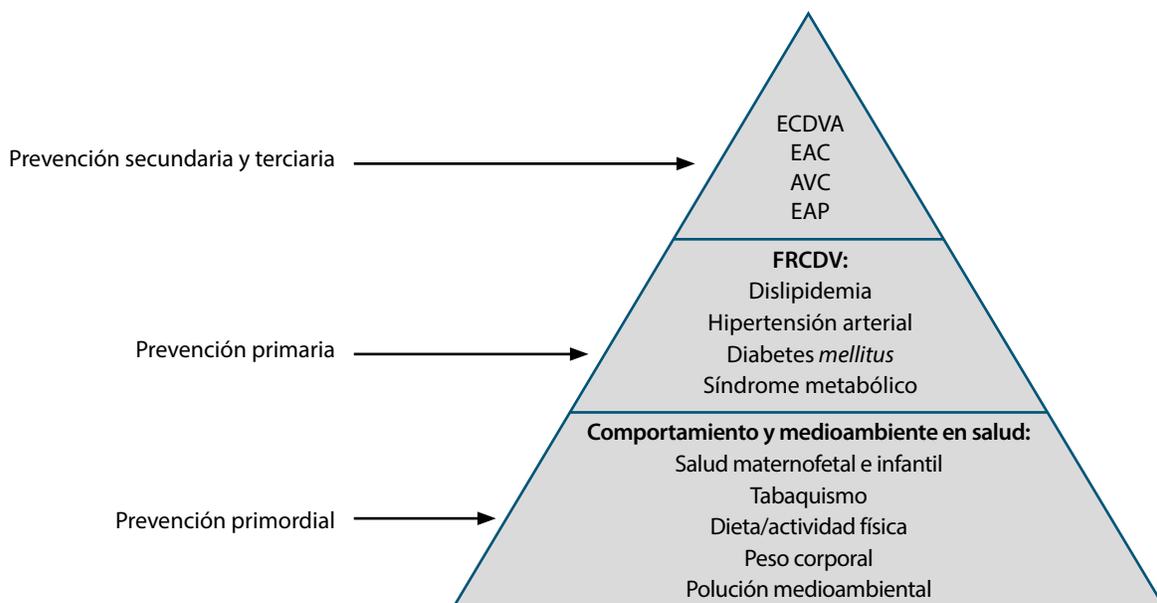
ción de ECDV se puede clasificar en 4 grandes categorías: *primordial, primaria, secundaria, y terciaria*. La prevención primordial se refiere al hecho de lograr un estado de salud que evite el desarrollo de factores de riesgo para ECDV (teniendo en cuenta que la oportunidad para el impacto y el beneficio social es mayor si se preserva este “tiempo cero” antes de que se desarrolle la enfermedad), lo anterior requiere, evidentemente, estrategias basadas en la población y la colaboración de todo el sistema de salud. La prevención primaria se refiere a la modificación de factores de riesgo asociados con el desarrollo de ECDV; la prevención secundaria se refiere al control de la progresión de la ECDV (una vez está presente); y la prevención terciaria “mitiga” las consecuencias de la ECDV avanzada sobre el estado funcional y la calidad de vida (Figura 7).

- b. El segundo grupo, son las intervenciones en individuos catalogados como de “alto riesgo para ECDV”; en los cuales un rubro importante de los presupuestos nacionales en salud se dirigen para la prevención y atención primaria, en especial en la identificación y evaluación temprana de dichos individuos.
- c. El tercer grupo son las intervenciones para la prevención secundaria en personas con ECDV ya establecida, en estas se incluyen la modificación del nivel de lípidos y de otros factores de RCDV potencialmente modificables.

La ECDV tiene una etiología multifactorial; los FRCDV clásicos como edad, sexo, tabaquismo, HA, niveles elevados de CT, y niveles bajos de cHDL, han demostrado ser consistentes en las poblaciones estudiadas (Tabla 5).

La definición de “riesgo” es clave en el enfoque del individuo con ECDV, de hecho, el cálculo del “RCDV absoluto” debe ser el punto de partida para desarrollar estrategias de prevención (32). El “riesgo absoluto (o atribuible)” se conoce también como “riesgo total” o “riesgo global”, por lo tanto, el riesgo atribuible (RA) es una medida de asociación basada en la diferencia absoluta entre dos estimaciones de riesgo; por lo que el RA estima el exceso de riesgo absoluto debido a una exposición dada. De esta forma, como el RA se utiliza frecuentemente con el objetivo de detectar una relación *causa-efecto*, debe entonces interpretarse como una verdadera “*fracción etiológica*” únicamente cuando se tenga la certeza razonable de que existe una conexión causal entre una exposición particular y uno o varios desenlaces. De acuerdo con lo anterior, el exceso de riesgo es una medida de riesgo, y representa la cantidad de incidencia que puede ser atribuida al factor de riesgo; a diferencia del riesgo relativo (RR), el cual mide qué tanto se incrementa el riesgo de padecer una enfermedad o un desenlace cuando se está expuesto a un factor (en comparación con los que no están expuestos al mismo). No obstante, la fuerza de asociación entre un factor de riesgo y el desenlace, expresada por el RR, no da una idea precisa del impacto que la eliminación de ese factor tendría en la salud de la población (33, 34). Adicionalmente, al obtener la reducción absoluta de riesgo (RAR) mediante la diferencia de los riesgos en el grupo expuesto y en el grupo no expuesto, se puede calcular el número necesario para tratar (NNT), el cual se define como el número de individuos que hay que tratar con la intervención evaluada para evitar un evento adicional; el NNT se calcula como el inverso de la RAR. El NNT puede utilizarse para expre-

Figura 7. Prevención de la ECDV y promoción de la salud



sar otros aspectos, tales como la capacidad potencial de producir daño (y se prefiere en ese caso llamarlo número necesario para hacer daño [NND]); así, un NNT negativo indica que el tratamiento (o la intervención) tiene un efecto perjudicial (o que el tratamiento experimental consigue menos beneficio que el control), o que los efectos adversos inherentes a toda intervención son mayores en el grupo experimental. El NND entonces es el número de individuos que se deberían tratar con una intervención específica para producir (o no evitar) un evento adverso adicional (35-37). Así, cuando se estima el “riesgo” cardiovascular, el punto final clave que debe evaluarse es la mortalidad por eventos cardiovasculares, más que otros puntos finales desencadenados por ECDV. Los sistemas y escalas de predicción del riesgo no predicen con exactitud los diferentes perfiles de riesgo que existen en las diferentes etnias o culturas; lo anterior se demuestra en el hecho de que al aplicar escalas de riesgo derivadas de cohortes caucásicas se sobrestima el riesgo en relación con otras poblaciones no caucásicas; por lo tanto, la predicción del riesgo basada en un concepto de RA es la mejor manera de enfocar la toma de decisiones en ECDV. De igual manera, si bien las escalas de riesgo pueden no predecir el RA, pueden ser muy útiles en la evaluación y estimación global del riesgo, y en estratificar las prioridades del tratamiento. Desde el punto de vista epidemiológico, los estudios de intervención han demostrado que a pesar de encontrarse una reducción significativa y constante del RR de ECDV, la reducción del RA varía considerablemente,

puesto que este es una función del nivel del riesgo basal inicial (38-40). Dicho de otra manera, si se clasifica a un individuo determinado con un riesgo basal de presentar un evento cardiovascular del 10 % (a diez años, por ejemplo) y al cual se le inician medidas preventivas de tratamiento y de estilo de vida, su RR cae una tercera parte, mientras que su RA se reduce a 6,7 % (una RAR del riesgo de 3,3 %). Pero si otro individuo diferente, al cual se ha clasificado con un riesgo basal elevado (del 30 %, por ejemplo) recibe las mismas medidas preventivas, su RR también cae en cerca de una tercera parte, pero la RAR es del 10 %; demostrando entonces que, la mejor forma de clasificar a los individuos (desde el punto de vista ECDV) es por medio del cálculo del RA (Tabla 6).

Definición de RCDVR

A lo largo de las últimas cinco décadas se ha podido establecer por medio de estudios genéticos, de cohortes prospectivas, de aleatorización mendeliana y experimentos clínicos aleatorizados (enfocados en terapias que reducen el nivel de cLDL) que existe una relación directa entre los niveles de cLDL y ECDV (la elevación de cLDL se asocia con mayor riesgo de ECDV, y la reducción de los niveles de cLDL se asocia con un menor riesgo); demostrando la plausibilidad y el gradiente biológico, la secuencia temporal, la especificidad, la fuerza de asociación, la consistencia y la coherencia denotando, por ende, la causalidad existente entre cLDL y ECDV (41-43). A tra-

Tabla 5. FRCDV mayores, adicionales y no tradicionales

| FRCDV mayores | FRCDV adicionales | FRCDV no tradicionales |
|----------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| Edad avanzada | Obesidad | ↑ Lp(a) |
| ↑ Colesterol total | Historia familiar de hiperlipidemia | ↑ Marcadores inflamatorios |
| ↑ Colesterol no-HDL | ↑ cLDL pequeñas y densas | ↑ Niveles de homocisteína |
| ↑ cLDL | ↑ Apo-B | Isoformas de la Apo E4 |
| Niveles bajos de cHDL | ↑ Concentración de cLDL | ↑ Niveles de ácido úrico |
| Diabetes mellitus | Hipertrigliceridemia en ayunas | ↑ Remanentes ricos en Tg |
| Hipertensión arterial | o post-prandial | |
| Estadio 3 o 4 (ERC) | Síndrome de ovario androgénico | |
| Tabaquismo | Dislipidemia aterogénica | |
| Historia familiar de ECVDA | | |

Tabla 6. Diferencias en la reducción del riesgo relativo y del riesgo absoluto en individuos con un riesgo basal dado

| Estimación basal del riesgo de ECDV a 10 años | Reducción del RR | Riesgo de ECDV post-tratamiento (10 años) | Reducción del RA |
|---|------------------|---|------------------|
| 10% | 33% | 6,7% | 3,3% |
| 30% | 33% | 20% | 10% |

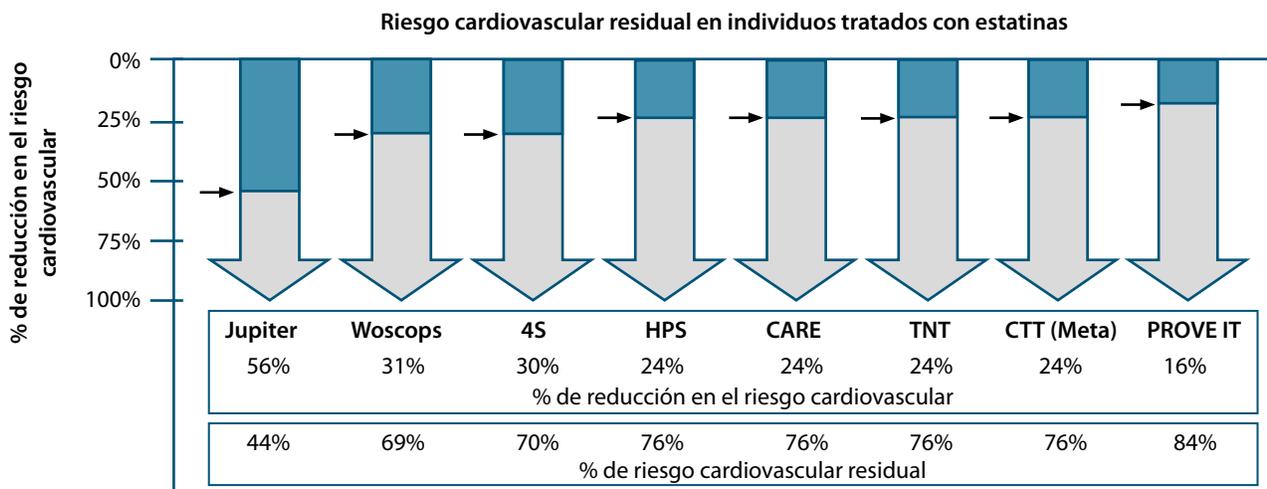
vés del tiempo, el tratamiento de las dislipidemias y en particular de la hipercolesterolemia, se ha convertido en una estrategia esencial en la prevención de la ECDV. Las diferentes guías de manejo recomiendan la reducción del nivel de cLDL como objetivo primario, y la estrategia se basa en el manejo con estatinas. No obstante, a pesar del tratamiento con este tipo de medicamentos, el RCDV permanece elevado, y a tal riesgo se le ha denominado RCDVR (Figura 8).

Sin embargo, el RCDVR es un concepto dinámico, el cual evoluciona de acuerdo con la evidencia proveniente de los estudios observacionales y de intervención, de hecho, la mayor evidencia proviene de estudios de intervención con estatinas, que tienen como objetivo la reducción del cLDL (y en menor medida de estudios que se han enfocado en otros componentes del perfil lipídico, como el cHDL, el colesterol no-HDL, los Tg, entre otros). Lo impreciso e incompleto de la definición de RCDVR originó que se propusiera una definición más holística, la cual establece el RCDVR como “el riesgo residual de eventos vasculares incidentes; o la progresión de un daño vascular establecido persistentemente, en pacientes tratados bajo una recomendación actual basada en la evidencia, incluyendo factores de riesgo establecidos como dislipidemia, HA, hiperglucemia, inflamación, estilos de vida no saludables, y nuevos factores de riesgo o emergentes” (44). El RCDVR desde una perspectiva epidemiológica y de salud pública, permite el desarrollo de nuevas guías de manejo o de modelos de predicción, también posibilita el desarrollo de diversos estudios de intervención y la generación de nuevos medicamentos (45). De una u otra forma, el RCDVR está siempre asociado con la presencia de dislipidemia, por ejemplo, la dislipidemia aterogénica (DA). Si se tiene en cuenta que la reducción del RR para ECDV es del 25 %-35 % (dependiendo del riesgo basal, y bajo

terapia con estatinas), existe una reducción adicional de dicho riesgo al disminuir más aún los niveles de cLDL (por ejemplo, con altas dosis de estatinas o al utilizar concomitantemente medicamentos como ezetimibe o iPCSK9 (inhibidores de la proproteína convertasa de subtilisina kexina 9) (46, 47). Adicionalmente, junto con los niveles de cLDL, otras lipoproteínas aterogénicas y remanentes de partículas juegan un papel preponderante en el RCDVR, en especial las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (como las lipoproteínas que contienen alta concentración de Tg y sus remanentes), las cuales contribuyen al depósito de colesterol en la íntima y al desarrollo de arterioesclerosis, formación y progresión de la placa arteriosclerótica. Si a lo anterior se suma la disminución en el número o en la funcionalidad de las moléculas de cHDL (lo cual también contribuye a la generación de la placa arteriosclerótica), queda entonces un campo amplio y controversial acerca de cómo más podría reducirse en mayor proporción el RCDVR (teniendo en cuenta que estas lipoproteínas “no-cLDL” son efectores importantes en el transporte de Tg desde el hígado o el intestino hacia los órganos que lo “consumen”, e intervienen en el transporte reverso de colesterol).

A esta forma de dislipidemia no-cLDL se le conoce como DA (48, 49). Las características que definen la DA son los desbalances entre las lipoproteínas proaterogénicas ricas en Tg que contienen apoB, y las lipoproteínas antiaterogénicas que contienen APO AI (por ejemplo, HDL), por lo tanto, la DA puede definirse como un nivel de Tg en ayunas ≥ 200 mg/dL, junto con un valor bajo de cHDL (≤ 40 mg/dL en hombres y ≤ 50 mg/dL en mujeres), en presencia de un nivel apropiado de cLDL; esta dislipidemia es observada comúnmente en personas tratadas con estatinas (por cLDL elevado) y es otro efector importante de RA y de RR para ECDV (incluso, entre aquellos que

Figura 8. Porcentaje de reducción en el RCDV y en el RCDVR en algunos estudios con estatinas



han alcanzado metas de cLDL). Otro parámetro para tener en cuenta en la evaluación del RCDVR es el colesterol no-HDL; teniendo en cuenta que el 90 % de la apoB100 deriva de las LDL [aunque otras partículas también contienen apoB-100, como las IDL, la Lp(a) y las VLDL]. El colesterol no-HDL es la suma de colesterol transportados en lipoproteínas que tengan apoB100 y permite, de forma simple, estimar el riesgo que proviene de las VLDL, de las IDL y de la Lp(a) (50-52). El colesterol total es la suma, entonces, del colesterol en las LDL, en las HDL y en las VLDL. Normalmente las otras fracciones que pueden transportar colesterol están en cantidades muy pequeñas y por esto no se las considera en situaciones normales. La fórmula $CT = cHDL + cLDL + cVLDL$ representa bien este concepto. Una VLDL está conformada por una capa externa de fosfolípidos, que son el 28 % de la partícula, y por lípidos en su interior: Tg (60 % de la partícula) y colesterol (12 %). Si se tiene en cuenta que las VLDL son las principales transportadoras de Tg y que la relación entre Tg y colesterol transportados por las VLDL es de cinco a uno (60 a 12), puede reemplazarse en la fórmula el cVLDL por $Tg/5$. La fórmula entonces será: $CT = cLDL + cHDL + Tg/5$. Y la fórmula del **colesterol no-HDL** = $CT - cHDL$. Como se ve en esta fórmula, quedan por fuera el cLDL y los Tg/5. Si tenemos en cuenta que hay una meta para cLDL según el riesgo del paciente, y que se acepta como nivel apropiado de Tg un valor de 150 mg/dL, la fórmula del CT podría escribirse también así: $CT = cLDL \text{ meta} + cHDL + 30$. De allí puede deducirse que el valor deseable de colesterol no-HDL debe ser el valor de meta para el cLDL + 30. Si este valor es mayor, querrá decir que las fracciones que habitualmente no aparecen, como remanentes de quilomicrones, cIDL, o Lp(a), están elevadas.

Recomendaciones para reducir el RCDV

Es claro que la meta inicial de control del perfil lipídico debe basarse en el riesgo basal del paciente, aplicando las diferentes escalas de riesgo (idealmente ajustadas para la población específica). Una vez que el riesgo ha sido establecido, debe enfocarse el cLDL como el objetivo primordial de manejo (<55, <70, <100, <130 mg/dL) o una reducción entre 30 %-50 % o >50 % del valor basal del cLDL (con terapia con estatinas de moderada o alta intensidad, respectivamente). El tratamiento hipolipemiente de elección para reducir el cLDL son las estatinas, y entre ellas, la mayor evidencia en eficacia, potencia y desenlaces finales se dispone con: rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina, pravastatina y lovastatina (53-55). Si el individuo no alcanza la meta de cLDL con dosis convencionales de estatinas, pueden adicionarse (aunque los niveles de evidencia son variables) ezetimibe, secuestrantes de ácidos biliares (SAB), o fármacos nuevos, como los iPCSK9.

En los sujetos que han alcanzado la meta deseada de cLDL con estatinas, pero que persisten con niveles elevados de Tg

(>200 mg/dL) debe calcularse el colesterol no-HDL; si este último sobrepasa en 30 mg/dL el valor de la meta establecida de cLDL, se recomienda (condicionado a que haya otros factores de riesgo, o en presencia de al menos un RCDV intermedio) adicionar un fibrato a la estatina. Ante la necesidad de combinar estatinas con fibratos, se debería considerar como primera elección el ácido fenoffbrico (o el fenofibrato), el bezafibrato, o el ciprofibrato (por el menor riesgo de interacciones medicamentosas con las estatinas), dejando el gemfibrozil como segunda opción (por el mayor riesgo potencial de efectos adversos relacionados al asociarse con estatinas) (56-58). En aquellos pacientes con niveles de Tg >500 mg/dL no es posible realizar el cálculo del cLDL (por medio de la fórmula de Friedewald), por lo que en esos pacientes la estrategia inicial es la reducción de los Tg, por medio de intervención farmacológica y no farmacológica (por el alto riesgo de pancreatitis que tienen estos individuos); una vez el nivel de Tg sea menor de 400 mg/dL, debe volverse a calcular el cLDL y llevar el paciente a la meta que se haya considerado dependiendo de su riesgo basal (59-62).

Tratamiento de las dislipidemias

CTEV y su importancia en el tratamiento de las dislipidemias y en el RCDV

La incorporación de hábitos saludables (dieta y ejercicio) disminuye el RCDV, no solo por su efecto en la dislipidemia, sino también al modificar otros FRCDV, y por reducir el estrés oxidativo y otros procesos inflamatorios. La actividad física junto a la dieta, es el principal componente en los programas de pérdida de peso y mantenimiento del mismo; tanto el entrenamiento de fuerza como el aeróbico mejora el control glucémico, el nivel de lípidos, y la presión arterial. Se recomienda una actividad física moderada (y vigorosa), entre 3,5-7 horas/semana o 30-60 minutos la mayor parte de los días de la semana (por ejemplo, caminar a paso ligero, bicicleta estática, entre otras actividades aeróbicas); adicionalmente, se recomienda realizar actividades de fortalecimiento muscular al menos dos días a la semana (63). Desde 1957, con la publicación del estudio de los siete países, se soportó la hipótesis del colesterol y el desarrollo de la enfermedad arterioesclerótica (EA), pero solamente en 1972 el "National Academy of Sciences-National Research Council" declaró que el riesgo de EA estaba ligado a los niveles de colesterol sérico, y por lo tanto se consideró que la medida más eficiente para prevenirla era reemplazar las grasas saturadas por ácidos grasos polinsaturados (PUFA) (64). En el "Lyon Diet Heart Study" se demostraron los beneficios de la intervención basada en el consumo de dieta tipo mediterráneo (baja en productos animales, grasas saturadas, y con énfasis en el consumo de aceite de oliva, leguminosas, frutas y vegetales). De igual forma, en el estudio "PREvención

con Dieta MEDiterránea (PREDIMED)” en pacientes con alto RCDV, pero sin ECDV, se demostró una reducción importante en eventos cardiovasculares (al suplementar a los individuos con aceite de oliva extra virgen y frutos secos). Lo anterior permite concluir que, después de cinco décadas de estudios llevados a cabo con dietas bajas en grasas saturadas, bajas en colesterol, con incremento en el consumo de PUFA, se reducen los niveles de colesterol sérico, pero no se disminuye la incidencia de IAM o de muerte por ECDV. Por su parte, las dietas con un patrón mediterráneo son particularmente cardioprotectoras, aun cuando no hayan demostrado disminuir el CT o el cLDL (65, 66). Los alimentos que hacen parte de un estilo mediterráneo en la dieta son: *nueces, frutas (sobre todo no tropicales), vegetales de hoja verde, legumbres, granos enteros, pescado, consumo moderado de alcohol, fibra, aves de corral y aceite de oliva*. En cuanto a los aceites vegetales, se recomiendan aceites como el de oliva, el de cártamo (o de alazor) y el de canola. No se recomienda ningún aceite vegetal cocinado, ya que este proceso modifica la estructura de los aceites, convirtiéndolo en grasas *trans*.

El panel de expertos se manifiesta en contra de alimentos ricos en grasas *trans* como:

- Mantecas vegetales y margarinas.
- Comidas rápidas como *nuggets*, pollo frito, papas fritas.
- *Snacks* salados o productos fritos en paquete.
- Palomitas de maíz para ser preparadas en microondas (sin embargo, debe tenerse en cuenta que las palomitas de maíz preparadas en olla, y con mínimo aceite no tienen por qué ser prohibidas, más aún, se las recomienda en muchas dietas por su bajo contenido calórico).
- Aceites fritos.
- Chocolatinas, helados y cremas no lácteas para mezclar en el café.
- Productos de repostería y pastelería.
- Alimentos congelados (especialmente pizzas).
- Sopas y salsas preparadas.
- Galletas, *donuts*, barritas de cereales, pasteles congelados.
- Productos precocidos como empanadas, croquetas y canelones.

El panel de expertos se pronuncia en favor del consumo moderado de huevo entero, ya que a pesar de su contenido elevado en colesterol (proveniente de la yema), varias revisiones sistemáticas han encontrado que no hay relación entre su consumo y el aumento del RCDV, por el contrario, es una fuente excepcional de proteína. Una revisión sistemática y metaanálisis reciente no encontró asociación entre el consumo de colesterol de la dieta (de cualquier fuente, no solamente aportado por alimentos como el huevo) y ECDV, pero dada la gran heterogeneidad y falta de rigurosidad metodológica de los estudios incluidos, los autores no consideran sus resultados como concluyentes, ya que el RCDV global es modulado en forma im-

portante por la calidad del patrón dietario general y no solo por el aporte del colesterol dietario (67, 68). Hasta la fecha, no existen experimentos clínicos que evalúen primariamente el impacto del consumo de huevo sobre la incidencia de eventos cardiovasculares. Recientemente se publicó un estudio que evaluó las asociaciones entre el consumo de colesterol proveniente de la dieta (o de huevos), sobre la incidencia de ECDV y la mortalidad por toda causa, a partir de datos recolectados entre los años 1985 y 2016 (provenientes de 6 estudios de cohortes prospectivas y de 29615 participantes en Estados Unidos de Norteamérica). La interpretación de los resultados se basó en el consumo adicional de 300 mg de colesterol dietario (por día), o de medio huevo adicional (por día), lo cual equivalía a un consumo de 1 huevo 3-4 veces/semana (o un consumo total de 3-4 huevos/semana). Se encontró que por cada 300 mg adicionales de colesterol dietario, existe un aumento significativo del riesgo de ECDV (HR: 1,17; CI: 1,09-1,26), y de la mortalidad de toda causa (HR: 1,18; CI: 2,51-6,36); dichas asociaciones fueron independientes de otros FRCDV (IMC, DM, presión arterial, niveles de lípidos), grasa dietaria, consumo de proteína animal, fibra, o patrones dietarios, con 2 excepciones (las asociaciones entre el consumo de colesterol dietario e incidencia de ECDV y mortalidad de toda causa no fueron significativas después de ajustar por el consumo de huevos, carnes rojas no procesadas, y carnes procesadas; y la asociación entre consumo de colesterol dietario y mortalidad de toda causa tampoco fue significativa después de ajustar por el consumo de huevos). Por su parte, el consumo de medio huevo adicional/día se asoció con un aumento significativo en la incidencia de ECDV (HR: 1,06; CI 95 %: 1,03-1,10) y con mortalidad de toda causa (HR: 1,08; CI 95 %: 1,04-1,11); dichas asociaciones permanecieron después de ajustar por otros FRCDV, consumo de grasa animal, proteína animal, fibra, sodio o patrones dietarios. No obstante, las asociaciones entre el consumo de huevo e incidencia de ECDV o de mortalidad de toda causa no fueron significativas después de ajustar por el consumo de colesterol dietario (69). Por lo anterior, se concluyó que el alto consumo de colesterol dietario o de huevo se asocia significativamente con un aumento en la incidencia de ECDV y en la mortalidad de toda causa (en una manera dosis-respuesta), independientemente de la cantidad y de la calidad de grasa proveniente de la dieta. Con base en los resultados anteriores, se debe tener en cuenta que los estudios observacionales (de cohortes de poblaciones tan grandes como el mencionado), pueden cambiar puntos de vista de manera radical, y los mismos deben ser tomados con mucha precaución y cautela, ya que generalmente proporcionan una evidencia indirecta de asociación, y no necesariamente demuestran causalidad (en especial cuando la medida de asociación –HR- demuestra una asociación “débil” entre el probable factor de exposición y el desenlace). Adicionalmente, el estudio se basó en una única autoevaluación inicial para determinar la dieta de los individuos (y no en el

potencial cambio de la dieta que una persona puede presentar a lo largo del tiempo). Por lo tanto, plantear si el consumo de huevo es “malo” o “bueno” en especial si se hacen recomendaciones sobre cuántos huevos se pueden ingerir al día (o a la semana) en el momento es difícil de establecer. El límite recomendado puede depender de muchos factores y puede variar de individuo a individuo. En general, la moderación en el consumo es clave en una dieta saludable. Quizás la decisión sobre el número de huevos a ingerir depende de factores como: otras fuentes disponibles de proteínas, así como la forma en que se preparan los huevos (hervidos, fritos, tipo de aceite, los acompañamientos de la dieta, entre otros), de esta forma, se debe individualizar en cada paciente la cantidad de huevo que ingiere por día o por semana, teniendo en cuenta que es una fuente confiable, económica y accesible de proteínas, macro y micronutrientes.

En resumen, los efectos del estilo de vida sobre los niveles del cLDL son:

- Tanto el consumo de grasas trans como las grasas saturadas pueden incrementar los niveles de cLDL; por ejemplo, por cada 1 % de aumento en su consumo de ellas hay un aumento en el nivel de cLDL de 0,8-1,6 mg/dL. Sin embargo, las grasas saturadas incrementan el nivel de cHDL (en tanto que las trans lo disminuyen).
- Los ácidos grasos saturados, como el esteárico (c18), no incrementan los niveles de cLDL, en contraste con el láurico (c12), el mirístico (c14), y el palmítico (c16) que sí lo hacen.
- Si el 1 % de la energía derivada de la grasa saturada se reemplaza por n6-PUFA (ácidos grasos omega-6) se produce una disminución de 2 mg/dL en el nivel de cLDL, en tanto que los n3-PUFA no tienen efectos sobre los niveles de cLDL.
- Una reducción de 10 Kg en el peso corporal se refleja en una disminución de 8 mg/dL en el nivel de cLDL.

Por otro lado, las dietas ricas en ácidos grasos monoinsaturados (MUFA) mejoran la sensibilidad a la insulina en comparación con dietas con alto contenido de grasas saturadas, por lo tanto, el reemplazo de grasas saturadas por MUFA tiene un efecto marcado en la reducción de los niveles de Tg. En individuos con hipertrigliceridemia grave, en quienes el nivel de quilomicrones está elevado, se recomienda reducir la grasa saturada de la dieta (a menos de 30 gm/día), e incrementar el consumo de grasas de cadena media (C6-C12) (70, 71). El consumo habitual de fructosa (10 % de las calorías diarias) contribuye al aumento de los Tg, y su consumo (entre el 15 %-20 % de las calorías), incrementa el nivel de Tg entre 30 %-40 %. Como se comentó previamente, el consumo de grasa saturada incrementa el nivel de cHDL, pero también el de cLDL. El reemplazo de grasas saturadas por MUFA no tiene efecto sobre el cHDL; en cambio, los n-6 PUFA disminuyen el cHDL, y los n-3 PUFA lo disminuyen en cerca de 5 % (72). El consumo de carbohidratos tiene un efecto negativo sobre los niveles de cHDL; una dieta en la cual

se adicionan calorías provenientes de carbohidratos (a cambio del mismo número de calorías proveniente de grasas) se refleja en una disminución del cHDL de 0,4 mg/dL (por cada 1 % de la energía sustituida) (73). El consumo moderado de alcohol se asocia con un aumento en los niveles de cHDL (en comparación con los abstemios). La reducción de peso tiene una influencia benéfica en los niveles de cHDL. Por ejemplo, se observa un aumento de 0,4 mg/dL por cada Kg de disminución en el peso corporal (una vez la reducción del peso se haya estabilizado). La actividad física aeróbica correspondiente a un gasto energético total de 1500-2200 kcal/semana (como 25-30 km de caminata rápida por semana, o cualquier actividad equivalente) puede incrementar los niveles de cHDL en 3,1-6 mg/dL. La suspensión del tabaquismo también contribuye al aumento del cHDL (siempre que se evite el aumento en el peso corporal; esto se observa a menudo poco después de dejar de fumar) (74, 75). Teniendo en cuenta el impacto que las estatinas tienen sobre el cLDL, para el panel de expertos es claro que, salvo en pacientes con hábitos excepcionalmente inadecuados, como la ingesta de cantidades alarmantes de grasas *trans*, no se debe dar espera al inicio de estatinas en aquellos individuos que por su RCDV ameriten su uso, esperando beneficios con el cambio de hábitos nutricionales. Se debe recalcar que el impacto favorable de la dieta y del ejercicio sobre el RCDV es mediado por otros factores, y el hecho de no tener mayor repercusión (al menos en el cLDL) no debe desestimar su recomendación (76).

Manejo farmacológico de las dislipidemias (hipolipemiantes diferentes a las estatinas)

Se aceptan como hipolipemiantes no-estatinas a los SAB, el ácido nicotínico-niacina (AN), los fibratos, los ácidos grasos omega-3 (AGO-3), el ezetimibe, los iPCSK9, el lomitapide y el mipomersén. Una revisión más amplia sobre los iPCSK9 se realizará más adelante, y no se analizarán los dos últimos por su uso específico en HF.

Se consideran tres situaciones en las cuales se requiere la prescripción de un hipolipemiente no-estatina:

- Cuando es preciso llevar a cabo reducciones adicionales en el nivel de cLDL: si con dosis altas de estatinas de alta efectividad y CTEV no se llega a metas en el nivel de cLDL, se requiere entonces asociar a la estatina un hipolipemiente no-estatina. El AN unido a estatinas reduce el cLDL en 19 % y los SAB lo hacen en 18 %-25 %. Los fibratos y los AGO-3 asociados a estatinas tienen nula repercusión sobre el cLDL, aunque los fibratos en monoterapia lo pueden reducir hasta en 10 %-20 %. El ezetimibe como monoterapia o unidos a estatinas reduce el cLDL en 19 %-23 % y los iPCSK9 lo reducen aproximadamente en un 60 %. El comportamiento de este grupo de fármacos, sobre el cLDL y Tg en monoterapia, y asociados a estatinas puede ser variable, dependiendo de la población evaluada (Tabla 7). Es importante analizar el impacto de estos fármacos so-

bre la reducción de ECDV, su tolerancia y adherencia. Los estudios con AN en monoterapia muestran una reducción significativa de ECDV, pero cuando se asocia a estatinas, sus resultados no son significativos. Por otra parte, la tolerancia y adherencia es baja (por los eventos adversos en piel y sistema digestivo). Los efectos del AN sobre el metabolismo lipídico incluyen entre otros, la supresión de la lipólisis, la reducción de la síntesis hepática de Tg y de la secreción de cVLDL, incremento de la degradación de apoB, y disminución del catabolismo del cHDL. Por otra parte, el AN origina una repuesta más favorable que los fibratos sobre el nivel de cHDL, además produce una disminución importante sobre los niveles de Lp(a). A pesar de lo anterior, los experimentos clínicos no han demostrado un beneficio cardiovascular del AN en individuos bien controlados con estatinas y es poco claro si tiene algún beneficio en otros tipos de pacientes; por lo tanto, el AN se recomienda principalmente como tratamiento adjunto para la reducción del nivel de Tg (77-79). Los SAB, los fibratos y los AGO-3, cuando se utilizan unidos a estatinas, tienen una evidencia discutible sobre la reducción de ECV. Muy recientemente, el estudio REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events With Icosapent Ethyl-Intervention*) un experimento clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo asignó a 8179 pacientes a una intervención basada en etilo de icosapento (un AGO-3 poliinsaturado, el cual actúa reduciendo el nivel de los Tg, como resultado del descenso del cVLDL) vs. placebo; con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la terapia en pacientes con hipertrigliceridemia y ECDV; o con DM y un FRCDV adicional, con niveles elevados de Tg en ayunas (150 a 499 mg/dL) y cLDL de 41 a 100 mg/dL, bajo tratamiento con estatinas por al menos 4 semanas. En este estudio, el etilo de icosapento (4 gm/día) demostró una reducción del 25 % del riesgo de eventos cardiovasculares mayores. El punto final primario de eficacia [muerte cardiovascular, IAM no fatal, ataque vascular cerebral (AVC) no fatal, revascularización coronaria o angina inestable] se observó en el 17,2 % del grupo del etilo de icosapento vs. 22 % con placebo (RR: 0,75; CI 95 %: 0,68-0,83; $p < 0,001$). El beneficio se observó en todos los componentes del punto final primario. El punto final secundario (compuesto de muerte cardiovascular, IAM no fatal o AVC no fatal) fue significativamente menor en el grupo de etilo de icosapento (11,2 % vs. 14,8 % con placebo, RR: 0,74; IC 95 %: 0,65-0,83; $p < 0,001$) (80). En cuanto a los AGO-3, el incremento en el consumo de ácido eicosapentaenoico (EPA), y de ácido docosahexanoico (DHA), ha demostrado tener un efecto escaso (o no efecto) sobre la mortalidad por toda causa, y de eventos cardiovasculares, muerte de origen cardiovascular, y AVC. El EPA y el DHA reducen ligeramente los niveles de Tg e incrementan el nivel de cHDL. Por su parte, el ácido α -linolénico

(ALA) se ha asociado con reducción de la tasa de eventos cardiovasculares y la mortalidad de origen coronario (con escasa evidencia sobre otros desenlaces). En general, se considera que el tratamiento con AGO-3 probablemente no sea útil para la prevención o el tratamiento de la enfermedad cardiovascular; no obstante, el ALA podría tener un efecto protector para algunas de las enfermedades cardiovasculares (81). La tolerancia y adherencia de los SAB es baja por sus efectos gastrointestinales (especialmente con colestiramina); mientras que el colesvelam es mejor tolerado, pero tampoco tiene estudios que demuestren reducción de ECDV. La tolerancia y adherencia de los fibratos y los AGO-3 en general son aceptables. Por su parte, el ezetimibe combinado con simvastatina alcanza una reducción significativa de ECDV, y tiene una excelente tolerancia y adherencia. El ezetimibe combinado con altas dosis de las estatinas más efectivas (rosuvastatina o atorvastatina), es una buena alternativa para lograr una mayor reducción en el cLDL (82). En resumen, cuando se busca una mayor reducción de cLDL (para el logro de metas), asociar estatinas con hipolipemiantes no-estatinas es una buena alternativa, y dentro de dichas alternativas, las que tienen el mejor impacto sobre el cLDL (con buena tolerancia, adherencia, mínimos efectos colaterales y reducción significativa de ECV) son el ezetimibe y los iPCSK9.

- b. En presencia de síntomas musculares asociados a las estatinas (SMAE): en individuos con verdaderos SMAE, quienes definitivamente no pueden tolerar ninguna dosis de cualquier estatina, hay seis opciones para reducir los ECDV con hipolipemiantes no-estatinas, utilizados como monoterapia. En esta situación, se debe buscar el hipolipemiante en monoterapia que más reduzca el cLDL (como se comentó previamente), el que reduzca de manera significativa ECDV, y el que tenga la mejor tolerancia y adherencia. Los iPCSK9 han demostrado una reducción significativa de ECDV, excelente tolerancia y adherencia. Los otros cinco hipolipemiantes, utilizados como monoterapia, tienen algunas limitaciones sobre la reducción de ECDV, sobre el nivel de cLDL y sobre la tolerancia (Tabla 8). El ezetimibe en monoterapia no ha demostrado reducción significativa de ECDV; sin embargo, es una alternativa en individuos con SMAE y es bien tolerado. Los fibratos en monoterapia, (al compararse con placebo) muestran una reducción significativa del riesgo de IAM no fatal y de revascularización, pero no sobre el riesgo de AVC, ni sobre mortalidad cardiovascular o total. Los SAB han demostrado reducir ECDV como monoterapia, pero su tolerancia y adherencia son bajas, lo que limita su uso en la práctica clínica. El AN como monoterapia es otra alternativa en intolerantes a estatinas, al demostrar reducción de ECDV; su mayor limitación son los frecuentes eventos adversos que conllevan una pobre adherencia. Los AGO-3 tienen re-

percusión sobre el nivel de Tg (pero no sobre el nivel de cLDL). Una recomendación precisa para prescribirlos, son las personas con evento coronario previo y que tengan intolerancia o contraindicación a los otros hipolipemiantes (83-85). Una descripción más detallada de los SMAE se describirá en la sección de "Manejo farmacológico de las dislipidemias (hipolipemiantes tipo estatinas)".

c. *Uso en hipertrigliceridemia grave aislada que no responde adecuadamente a cambios en estilo de vida:* en el tra-

tamiento de las dislipidemias, un aspecto en el que existe actualmente menos evidencia es en demostrar si la reducción de los niveles de Tg disminuye ECDV; es por ello, que las recomendaciones generalmente son del tipo "opinión de expertos". En los casos en los que los niveles de Tg son muy altos (en especial cuando son >800 mg/dL), el riesgo principal para estos individuos es el de pancreatitis. Por ello, se recomienda iniciar inmediatamente fibratos asociados con CTEV (y evaluar e intervenir causas secun-

Tabla 7. Terapia hipolipemiente (no-estatina, diferentes a iPCSK9) y su efecto sobre los niveles de cLDL y Tg

| Fármaco | Reducción cLDL | Reducción Tg | Comentarios |
|---------------------------------------|--------------------|----------------------------------|---|
| Ezetimibe Monoterapia TA | 18%-20% 19%-23% | 10%-15% 8% | Útil para reducciones adicionales en el cLDL o en intolerantes a estatinas. Baja potencia en monoterapia |
| Fibratos Monoterapia TA | 5%-20% NS | 30%-50% 15% | Primera línea en hipertrigliceridemia grave. Opción en intolerantes a estatinas con hipertrigliceridemia |
| SAB Monoterapia TA | 15% 10%-20% | NS o elevación NS o elevación | Baja tolerabilidad y adherencia. Pueden incrementar el nivel de Tg |
| AN Monoterapia TA | 5%-20% 19% | 20%-40% 15% | Baja tolerabilidad y adherencia. Reduce niveles de Lp(a) y aumenta niveles de CHDL |
| AGO-3 Monoterapia TA | 0% 0% | 20%-40% 20%-40% | Asociado a fibratos produce mayor reducción de Tg. Puede ser opción en intolerantes a otros hipolipemiantes |

Tabla 8. Uso de hipolipemiantes (no-estatinas, diferentes a iPCSK9) en individuos con SMAE

| Fármaco | Indicado | Comentarios |
|------------------|----------|--|
| Ezetimibe | Sí | No reduce eventos cardiovasculares como monoterapia, reduce el cLDL en 20% Bien tolerado |
| Fibratos | Sí | Reduce riesgo de IAM y revascularización si los Tg >200 mg/dL y cHDL <35 mg/dL. Reduce el cLDL entre 5%-20% y Tg entre 30%-50% |
| SAB | Sí | Pobre tolerancia. Reduce el riesgo de eventos cardiovasculares, disminuyen el cLDL en 20%. Pueden aumentar el nivel de Tg. El colesvelan es mejor tolerado |
| AN | Sí | Mal tolerado. No reduce eventos cardiovasculares, disminuye el cLDL, Tg y Lp(a). Aumenta el cHDL |
| AGO-3 | Sí | No reducen eventos cardiovasculares en población específica. No reduce el nivel de cLDL, pero sí el de Tg |

darias). En presencia de hipertrigliceridemia aislada, con niveles entre 500 y 800 mg/dL, se debe recomendar CTEV, y de igual forma evaluar e intervenir causas secundarias. Si persisten estos valores en el tiempo, se recomienda iniciar manejo farmacológico con fibratos, teniendo en cuenta que estos fármacos reducen los Tg hasta en un 50 % (86, 87). En la eventualidad de persistir el nivel de Tg >500 mg/dL a pesar de CTEV y del manejo con fibratos, se recomienda asociar AGO-3 en su forma farmacológica (no suplementos) y en dosis de 4 gm/día (siguiendo los lineamientos, tal y como se describió previamente en el estudio REDUCE-IT, en donde la dosis de etilo de icosapento fue de 2 gm cada 12 horas). En personas con alto RCDV con Tg >500 mg/dL, la primera opción son dosis altas de las estatinas más efectivas (por reducir estas el cLDL y los Tg en más del 50% y 35 %, respectivamente). Si después de esta estrategia persisten los Tg elevados, se debe considerar terapia dual (estatinas-fibratos, *ver sección sobre RCDVR*). En estas circunstancias, en las que es necesaria la terapia dual, la estatina preferida es la rosuvastatina y el fibrato recomendado es el ácido fenofibrico (por ser esta asociación la más segura en relación con la aparición de rabdomiólisis) (88, 89). Si se utilizan otras estatinas y otros fibratos, es prudente un estricto seguimiento a los pacientes (tanto clínicamente como por laboratorio). En individuos con alto riesgo de ECDV, con Tg entre 200-500 mg/dL, se recomiendan las estatinas de alta efectividad (y a dosis altas) como primera opción (90). En personas con alto RCDV, con colesterol no-HDL fuera de metas (y con intolerancia a fibratos), es factible considerar a los AGO-3 asociados a estatinas, especialmente en pacientes con antecedente de EAC (**Tabla 9**).

Manejo farmacológico de las dislipidemias (hipolipemiantes tipo estatinas)

Las estatinas son consideradas los medicamentos de elección para la reducción del cLDL; actualmente se dispone de moléculas como fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, simvastatina, rosuvastatina y atorvastatina. Las estatinas son inhibidoras competitivas y selectivas de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (Hmg-CoA) reductasa, la enzima responsable de la conversión de Hmg-CoA a mevalonato (en la vía de la síntesis del colesterol). Al reducirse la síntesis de colesterol ocurre una suprarregulación de los receptores de cLDL, con un incremento concomitante en la depuración del mismo; la reducción en los niveles hepáticos de cLDL mediada por estatinas incrementa la expresión del gen que codifica para el LDL-R, realzando de esta forma la tasa metabólica del cLDL y la extracción de remanentes de cVLDL, lo que conlleva a la disminución en los niveles de cLDL (91, 92). Adicionalmente, las estatinas también incrementan la “salida” del colesterol desde los macrófagos. La evidencia actual demuestra que las estatinas reducen el nivel plasmático de cLDL en un 20%-55 %, en una característica “dosis-depen-

diente” con un efecto modesto sobre la reducción de los niveles de cVLDL, cLDL, y Tg (10 %-30%), y un incremento en el nivel de cHDL de 2 %-10 % (**Tabla 10**). Las estatinas están indicadas para el tratamiento de la hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia (junto a CTEV). El uso universal de estas moléculas es para la prevención primaria y secundaria de la ECDV, en especial la EAC. Los experimentos clínicos controlados y metaanálisis han demostrado en un seguimiento promedio a cinco años, una reducción del nivel de cLDL de 38 mg/dL (1 mmol/L), lo cual se traduce en una reducción del 21 % en eventos vasculares mayores (IAM no fatal o muerte por ECDVA), un 19 % de reducción del riesgo en revascularización coronaria, y un 16 % de reducción del riesgo en AVC. Adicionalmente, se ha demostrado que reducciones mayores en los niveles de cLDL se asocian con una menor incidencia de eventos cardiovasculares, revascularizaciones y AVC isquémico, lo cual indica que una reducción en el valor de cLDL de 2-3 mmol/L (76-114 mg/dL) origina una reducción de dichos eventos de 45 %-50 %; y que al compararse con un régimen de tratamiento estándar, una intervención más intensiva puede reducir un 15 % adicional en eventos vasculares mayores (por lo que la magnitud de la reducción es directamente proporcional a la reducción absoluta del nivel de cLDL) (93-95). El tratamiento intensivo con estatinas también ha demostrado una reducción global del 10 % en la mortalidad por toda causa, al compararse con grupos controles, y se ha demostrado que por cada reducción de 1 mmol/L en el nivel de cLDL, se reduce el riesgo de eventos vasculares oclusivos en un 20 % (independientemente de la concentración basal de colesterol). Los efectos benéficos de las estatinas se han documentado en todas las poblaciones estudiadas, independientemente del sexo, raza, edad y de la presencia o no de enfermedades o condiciones concomitantes, y se ha extendido a subgrupos poblacionales con definiciones de riesgo específicas.

Por otra parte, se ha demostrado que en adultos >40 años, sin historia previa de ECDVA, el beneficio absoluto del tratamiento con estatinas es mayor para aquellos individuos con alto RCDV basal; y la reducción en el riesgo de eventos cardiovasculares es similar a lo largo de diferentes estratos clínicamente relevantes (definidos según el *score* de RCDV, nivel basal de lípidos, y presencia de enfermedades o condiciones como DM, HA, síndrome metabólico o disfunción renal; teniendo en cuenta que la mayoría de los estudios en prevención primaria no incluyen individuos de diferentes razas ni participantes ≥ 75 años) (96). Por otro lado, las estrategias en prevención secundaria (definida como el efecto de reducir eventos cardiovasculares recurrentes) se han enfocado en recomendar el tratamiento de alta intensidad con estatinas (o hacer el cambio a alta intensidad en aquellos que reciben manejo con estatinas en baja o moderada intensidad); es más, se establece que el tratamiento con estatinas de alta intensidad suministrado inmediatamente después de un evento cardiovascular, es la forma más efectiva de terapia. El impacto de dicha intervención

está positivamente relacionado no sólo con la morbilidad sino también con la mortalidad a corto y a largo plazo (97). En prevención primaria, las diferentes guías de manejo recomiendan el manejo con estatinas para los siguientes grupos poblacionales de riesgo:

- Pacientes con un riesgo de eventos cardiovasculares a 10 años $\geq 7,5$ %, con consideración especial para aquellos con un riesgo del 5 % hasta $< 7,5$ %; individuos con niveles de cLDL ≥ 190 mg/dL; personas de 40-75 años con DM1 y DM2, y cLDL ≥ 70 mg/dL.
- En otras guías (NICE), se recomienda el tratamiento con estatinas si el riesgo a 10 años de ECDV es ≥ 10 %.
- Para otras guías, el tratamiento con estatinas se recomienda si el riesgo del primer evento arterioesclerótico fatal a 10 años es ≥ 10 %. Para dichas guías de manejo, las dosis de estatinas son variables (96-98).

En prevención secundaria, el uso de estatinas se recomienda virtualmente para todos los pacientes con ECDV conocida,

puesto que reducen la mortalidad, el riesgo de IAM y de AVC en adultos con enfermedad cardíaca coronaria (aunque la evidencia respecto a la reducción de la mortalidad y de AVC en mujeres es limitada). Adicionalmente, el uso de estatinas en dosis altas reduce el riesgo de AVC y de IAM no fatal (respecto al uso de estatinas en dosis de moderada intensidad en individuos con ECDV). Las estatinas tienen diferencias en el metabolismo hepático, lo cual tiene gran importancia por el riesgo potencial de interacciones con otros fármacos, por ejemplo, la atorvastatina, lovastatina y simvastatina se metabolizan por la isoforma 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4), existiendo fármacos que pueden producir un efecto inhibitorio significativo con dosis terapéuticas en esta vía metabólica, y pueden eventualmente elevar los niveles en plasma de dichas estatinas, aumentando el riesgo de miopatía (99-102). Por su parte, la rosuvastatina se metaboliza por la isoenzima 2C9 del citocromo P450 (75 %), por lo que al utilizar principalmente esta vía de metabolismo se podrían evitar algunas de las interacciones que se producirían en caso de utilizar otro tipo de medicamentos. La pravastatina no es me-

Tabla 9. Uso de hipolipemiantes (no-estatinas, diferentes a iPCSK9) en hipertrigliceridemia grave

| Condición clínica | Comentario |
|------------------------------------|--|
| Tg > 800 mg/dL (aislados) | CTEV, descarte causas secundarias y use fibratos inmediatamente |
| Tg entre 500-800 mg/dL | CTEV, descarte causas secundarias, si no hay respuesta use fibratos |
| Persistencia de Tg > 500 mg/dL | Considere asociar AGO-3 (forma farmacéutica) a los fibratos |
| Alto RCDV y Tg > 500 mg/dL | Estatinas como primera opción, si persisten los Tg > 500 mg/dL considere terapia dual (rosuvastatina/ácido fenofibríco) |
| Alto RCDV y Tg entre 200-500 mg/dL | Estatinas como primera opción (las más efectivas en altas dosis). Si persisten Tg entre 200-500 mg/dL, calcule el colesterol no-HDL, si el resultado excede en 30 mg/dL la meta de cLDL considere uso de fibratos (idealmente ácido fenofibríco) o AGO-3 (idealmente con estatinas tipo rosuvastatina). En intolerante a los fibratos considere el uso de AGO-3 junto a estatinas tipo rosuvastatina o atorvastatina |

Tabla 10. Dosis de inicio, rango de dosis e intensidad del tratamiento con estatinas

| Medicamento | Dosis de inicio diaria (mg) | Rango de dosis | Baja intensidad (reducir cLDL $< 30\%$) | Moderada intensidad (reducir cLDL $30\%-50\%$) | Alta intensidad (reducir cLDL $> 50\%$) |
|---------------|-----------------------------|----------------|--|---|--|
| Lovastatina | 20 mg | 10-80 mg | 20 mg | 40 mg | NA |
| Pravastatina | 40 mg | 10-80 mg | 10-20 mg | 40-80 mg | NA |
| Simvastatina | 20-40 mg | 5-80 mg | 10 mg | 20-40 mg | NA |
| Fluvastatina | 40 mg | 20-80 mg | 20-40 mg | 80 mg | NA |
| Atorvastatina | 10-20 mg | 10-80 mg | NA | 10-20 mg | 40-80 mg |
| Rosuvastatina | 10 mg | 5-40 mg | NA | 5-10 mg | 20-40 mg |
| Pitavastatina | 2 mg | 2-4 mg | 1 mg | 2-4 mg | NA |

tabolizada por la isoforma 3A4 del citocromo P450 en una cantidad clínicamente significativa, por lo que se considera como la estatina que menos interacción presenta desde el punto de vista clínico. Los eventos adversos más comunes relacionados con el uso de estatinas son las complicaciones hepáticas (elevación de los niveles de transaminasas), renales, musculoesqueléticas (mialgias, rabdomiólisis). La presencia de mialgias se ha encontrado en el 10 %-15 % de los pacientes tratados con estatinas (aunque el riesgo puede ser mayor en aquellos pacientes polimedicados o con historia de insuficiencia renal). La frecuencia de rabdomiólisis es baja, y en general es mayor en personas que reciben terapia dual (estatinas/fibratos) (103-105). Por otra parte, se ha asociado el uso de estatinas con un mayor riesgo de diabetes *mellitus*; el riesgo se establece para el uso de cualquier tipo de estatinas [frente a grupos de individuos que no utilizan estatinas, (RR: 1.44; 95 % CI: 1,31-1,58)]. Dicho riesgo es mayor para estatinas como atorvastatina o simvastatina, al compararse con fluvastatina, lovastatina, y pravastatina. Aunque las tasas de síntomas musculares relacionadas al uso de estatinas son relativamente bajas y similares al placebo en los experimentos clínicos aleatorizados, la prevalencia en la práctica clínica es más alta, y es una de las razones principales de no adherencia; la presentación clínica de los síntomas musculoesqueléticos es altamente subjetiva, con un amplio espectro de síntomas (dolor, debilidad muscular) los cuales no se asocian usualmente con elevación concomitante de los niveles de la creatinina quinasa (CK), lo cual dificulta el abordaje de dicha condición (106) (Tablas 11 y 12). En la evaluación de pacientes con SMAE deben siempre excluirse otras causas y condiciones desencadenantes, por ejemplo, hipotiroidismo, déficit de vitamina D, incremento en la intensidad de la actividad física, trastornos reumatológicos, uso de glucocorticoides, risperidona, inmunosupresores, uso de opioides, alcohol, antirretrovirales, entre otros. En los pacientes con síntomas musculares y CK <4 veces LSN con bajo RCDV debe establecerse el riesgo/beneficio de iniciar manejo no farmacológico enfocado en reducir el nivel de colesterol (frente a la suspensión del tratamiento con estatinas); mientras que, en aquellos individuos con alto RCDV debe individualizarse la continuidad del tratamiento en relación con los síntomas musculares; en estos casos puede plantearse el uso de estatinas en dosis bajas, o el cambio de una estatina por otra, o utilizar el medicamento en dosis intermitentes, o plantear la necesidad de otros medicamentos hipolipemiantes. En individuos de bajo riesgo, con síntomas musculares y niveles de CK >10 veces LSN, se recomienda suspender la estatina, y luego de revalorar el uso del medicamento, puede reiniciarse una estatina diferente, en dosis bajas o en dosis intermitentes (monitoreando siempre el nivel de CK). Para individuos con alto RCDV, con síntomas musculares y CK >4 y <10 veces LSN, puede mantenerse el tratamiento, haciendo seguimien-

to a los niveles de CK (si llegado el caso, su nivel se eleva a >10 veces LSN, entonces se recomienda suspender –al menos temporalmente– la estatina, y evitar nuevamente la estatina que originó el problema).

Tabla 11. Definiciones de síntomas musculares asociados al uso de estatinas (panel de consenso, Sociedad Europea de Arterioesclerosis)

| |
|--|
| Síntomas musculares (mialgia), con niveles de CK normales |
| Síntomas musculares, con niveles de CK >LSN y <4 veces LSN |
| Síntomas musculares, con niveles de CK >4 y <10 veces LSN |
| Síntomas musculares, con niveles de CK >10 veces LSN |
| Síntomas musculares, con niveles de CK >40 veces LSN |
| Ningún síntoma muscular, con niveles de CK >LSN y <4 veces LSN |
| Ningún síntoma muscular, con niveles de CK >4 veces LSN |

Si los niveles de CK retornan a su valor normal, puede iniciarse otra estatina diferente, en dosis bajas (monitoreando el nivel de CK); si los niveles de CK persisten elevados a pesar de la suspensión de la estatina, deben considerarse causas subyacentes de miopatía (miositis inflamatorias, hipotiroidismo, entre otras). En individuos con niveles de CK >10 veces LSN en los cuales no se han documentado causas secundarias de la elevación de la CK, debe suspenderse la estatina por el alto riesgo de rabdomiólisis, si el nivel de CK vuelve al valor normal al suspender la estatina, se recomienda reiniciar otra estatina diferente en dosis bajas o intermitentes, haciendo seguimiento estricto a la sintomatología del paciente y a los niveles de CK; si existe alta sospecha de rabdomiólisis, la estatina debe ser suspendida. En personas con nivel de CK >40 veces LSN, se recomienda hospitalización inmediata, evaluando el probable daño renal, y deben iniciarse medidas de soporte como hidratación vigorosa, y alcalinización de la orina (Figura 9). En estos individuos, debe considerarse a largo plazo el uso de hipolipemiantes no-estatinas (por ejemplo, iPCSK9, ezetimibe, SAB, fibratos, AGO-3) (107, 108). El seguimiento de los pacientes en manejo con estatinas debe realizarse a las seis semanas posteriores al inicio de la terapia, y cada seis semanas hasta que la meta preestablecida sea alcanzada; a partir de allí se recomienda realizar el seguimiento a intervalos de 6-12 meses (dependiendo de la adherencia del paciente y de lo exigente de las metas del perfil lipídico); también se recomienda medir los niveles de transaminasas antes del inicio de la terapia, y a los tres meses después de su inicio, y luego solicitarlo de manera periódica (por ejemplo, cada 6 meses). Si los niveles iniciales de ALT son ≥ 3 veces LSN se recomienda iniciar la estatina en bajas dosis (108).

Tabla 12. Índice clínico propuesto para la presencia de mialgias inducida por estatinas

| Síntomas clínicos (síntomas musculares nuevos o incrementados –no explicados por otras causas–) | |
|---|--------|
| Patrones regionales de distribución: | |
| Sitio | Puntos |
| Simétrica en caderas | 3 |
| Simétrica en pantorrillas | 2 |
| Simétrica en hombros | 2 |
| Asimétrico o intermitente | 1 |
| Patrón temporal: | |
| Inicios de los síntomas | Puntos |
| <4 semanas | 3 |
| 4-12 semanas | 2 |
| >12 semanas | 1 |
| Mejoría de síntomas al suspender la estatina: | |
| Tiempo | Puntos |
| <2 semanas | 2 |
| 2-4 semanas | 1 |
| Sin mejoría después de 4 semanas | 0 |
| Recurrencia de síntomas al reiniciar estatina: | |
| Tiempo | Puntos |
| Antes de 4 semanas | 3 |
| Entre 4 y 12 semanas | 1 |
| Índice clínico de mialgia por estatinas (puntaje total): | |
| Probable: 9-11 puntos. | |
| Posible: 7-8 puntos. | |
| Poco probable: <7 puntos. | |

Terapias novedosas y anticuerpos monoclonales anti-PCSK9

La reducción del cLDL está claramente asociada con la reducción del riesgo de eventos vasculares cerebrales y cardíacos, y con la reducción en el proceso arterioesclerótico (109, 110). Las estatinas son herramientas de gran potencia, que han demostrado su utilidad en la prevención de eventos y en la reducción del crecimiento de las lesiones arterioscleróticas, en la estabilización de placas y hasta en la regresión de la placa (111, 112). A pesar de la efectividad demostrada de las es-

tatinas en desenlaces duros, así como de su combinación con ezetimibe, hay casos en los que estas terapias no son efectivas, bien porque no se toleran, porque los niveles de colesterol son muy elevados para la capacidad de modificación de las terapias, o porque hay un defecto genético que impide la función de los medicamentos convencionales (113, 114). En la HF se combinan dos características principales: *la elevación marcada de los niveles de cLDL*, que pueden llegar a valores de 1000 mg/dL y, *la presencia de enfermedad coronaria temprana*, aún en la niñez en casos extremos. Los defectos genéticos existentes (casi siempre autosómicos dominantes, que involucran la disminución o ausencia de receptores para LDL, la reducción del ligando ApoB o el aumento de actividad de la PCSK9) y la condición de homocigoto (Ho) o heterocigoto (He), son los determinantes de la respuesta a medicamentos (115, 116).

Medicamentos novedosos

Los niveles de cLDL se controlan mediante la expresión y actividad de una enzima, la convertasa de Hmg-CoA y mediante la expresión y función de receptores para las LDL. Las estatinas actúan mediante la inhibición de la reductasa de Hmg-CoA y el aumento secundario de la expresión de receptores para LDL. Pero se hacía necesario tener medicamentos con mecanismos de acción diferentes para los casos mencionados, intolerancia a estatinas, niveles muy elevados no controlables en pacientes con RCDV elevado, o en casos de HF con valores no controlables con estatinas (HFHo, y muchos casos de HFHe) (117).

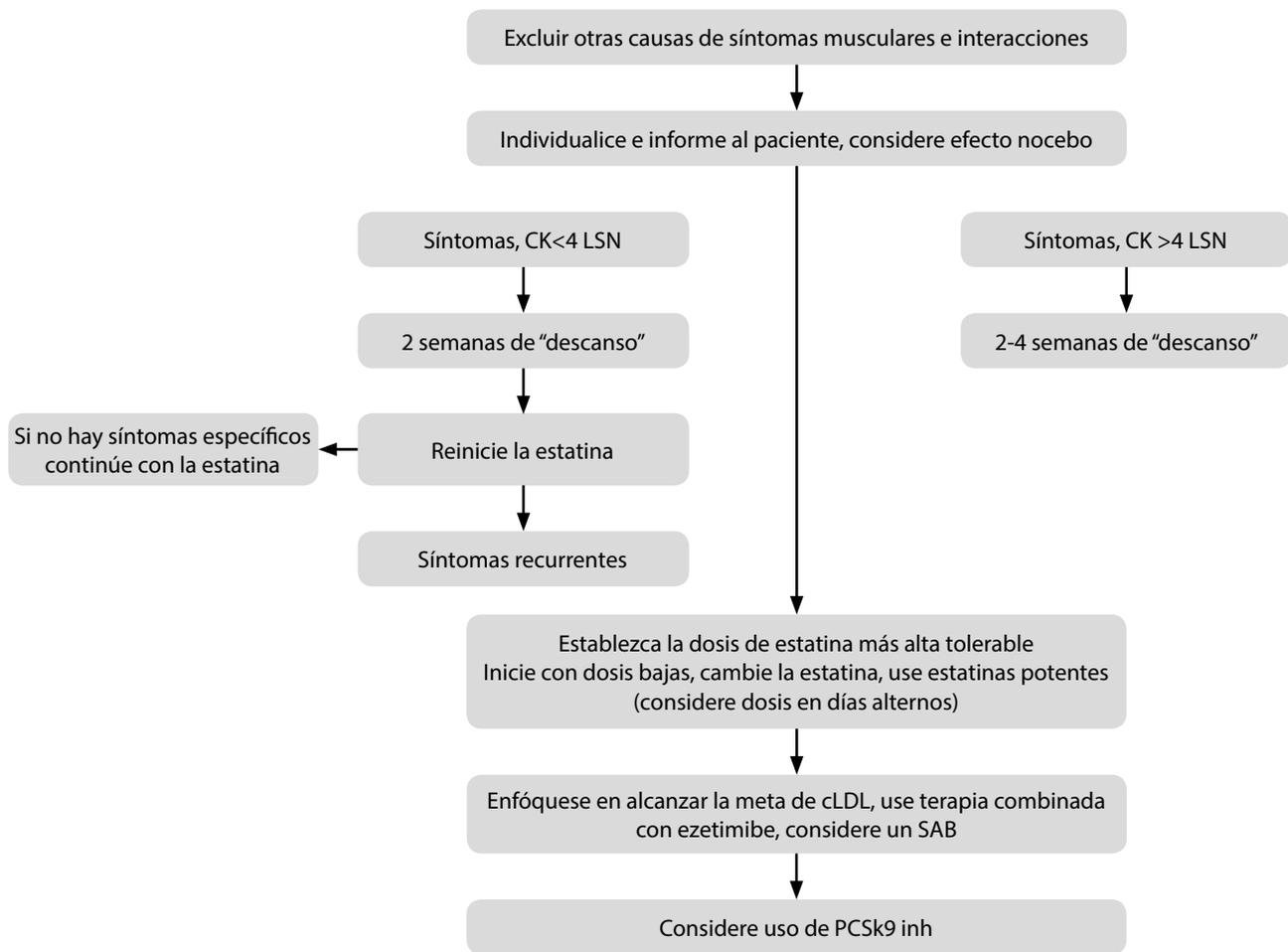
Mecanismos de acción de medicamentos novedosos

Se han desarrollado medicamentos con dos mecanismos principales de acción: la inhibición de la PCSK9 con anticuerpos monoclonales, que protege los receptores para cLDL y aumenta su función; y la inhibición de la síntesis de cVLDL, que lleva a la reducción de los niveles de cLDL, sin que sea necesaria la mediación de los receptores para LDL.

Inhibición de la PCSK9

La captación de colesterol necesita la expresión del LDL-R y de la LDL-RAP1, que interviene en el ingreso a la célula del receptor, una vez que este ha captado el colesterol. El LDL-R se expresa en la superficie externa de la célula hepática y se une al cLDL mediante la ApoB (que actúa como ligando). La regulación del receptor es muy precisa y depende de los niveles séricos de colesterol y de algunos otros estímulos, como la función tiroidea, lo que explica la hipercolesterolemia que ocurre en el hipotiroidismo (118, 119). Una vez en el interior de la célula, se produce un cambio conformacional en el receptor, mediado por el pH del interior de la célula, induciendo la liberación de la partícula de LDL. El receptor vuelve a salir a la superficie, y por el pH neutro recupera su conformación original, por lo que puede recibir otra partícula de LDL. Este proceso puede repetirlo cada receptor hasta 100 o 120 veces (120). Si hay exceso

Figura 9. Algoritmo para el enfoque del manejo del paciente con intolerancia a las estatinas



de colesterol libre, se inhibe la transcripción del gen y disminuye la expresión de los receptores, y un mecanismo alternativo es la destrucción del LDL-R antes de su retorno a la superficie. Por otra parte, la PCSK-9 sale al exterior, y se une al LDL-R. El complejo de PCSK-9/LDL-R/cLDL ingresa a la célula, en donde se libera el LDL, pero la PCSK-9 induce la degradación del receptor, por lo que disminuye la recirculación de los LDL-R.

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales (-mab- por *monoclonal antibodies*, en inglés) son agentes efectivos por su especificidad para los blancos terapéuticos para los que se diseñaron. Sin embargo, pueden generar respuesta inmunogénica, que altera potencialmente su seguridad y sus propiedades farmacocinéticas. La respuesta depende, en gran parte, de la composición de los anticuerpos (Figura 10).

En algunos casos provienen de anticuerpos purificados de origen murino (que tienen siempre el infijo -0- antes del final,

como ibritum-o-mab, utilizado para linfoma no-Hodgkin de células B). Por su origen (netamente murino) tienen alta probabilidad de producir reacciones inmunológicas y alérgicas. Mediante ingeniería genética se fueron reemplazando secuencias de origen murino por secuencias de origen humano, lo que ha modificado sustancialmente la inmunogenicidad. En algunos anticuerpos, el origen es parcialmente murino (hasta un 33 %) y reciben el nombre de quiméricos (su infijo es -xi-, como el rituximab, utilizado en una amplia variedad de trastornos autoinmunes, como artritis reumatoide). Si el porcentaje de origen murino está entre 5 % y 10 %, se les llama humanizados (que se pueden identificar por el infijo -zu-, como el bocicizumab, anticuerpo contra PCSK-9) (121-123). Finalmente, algunos son de origen humano por completo, y se les llama completamente humanos. Su infijo es -u- como alirociclovir o evolociclovir. Su origen humano los hace los menos inmunogénicos (menor producción de anticuerpos y menos anticuerpos neutralizantes) y los que menos probabilidad tienen de producir reacciones alérgicas.

Figura 10. Tipos de anticuerpos según su origen

| Tipos de anticuerpos monoclonales -mAb | | | |
|---|---|---|---|
|  |  |  |  |
| IbritumOmab | RituXIImab | BocociZUmab | AlirocUmab EvolocUmab CanakinUmab |
| Murino | Quimérico | Humanizado | Humano |
| 100% | 33% | 5%-10% | 100% |
| Proteína murina | Proteína murina | Proteína murina | Proteína humana |

Anticuerpos monoclonales contra PCSK9

La utilización de anticuerpos monoclonales contra PCSK9 ha demostrado ser la estrategia más efectiva para reducir los niveles de cLDL. Se han estudiado varias moléculas, de las cuales una, bococizumab, fue retirada en fases avanzadas de investigación por atenuación no anticipada del efecto de reducción de LDL, un alto nivel de inmunogenicidad y altas tasas de reacciones en el sitio de inyección, probablemente en relación con su característica de no ser un anticuerpo completamente humano (es humanizado, de origen murino) (124). Otras dos moléculas han sido estudiadas, alirocumab y evolocumab, que son completamente humanas (producidas en humanos). Las dos moléculas son para uso subcutáneo, bien en dosis cada dos semanas o una mensual. Los estudios han mostrado su capacidad para la reducción del cLDL, así como de colesterol no-HDL, ApoB y aún Lp(a), con seguridad y buena tolerabilidad. Las guías tanto europeas, como norteamericanas, las recomiendan con indicaciones especiales y precisas (125, 126).

Evolocumab

Son anticuerpos monoclonales completamente humanos que inhiben la PCSK9 y logran reducciones en el cLDL hasta del 60 %. Se presenta en solución para inyección en jeringas prellenadas, con dos dosis disponibles [en jeringas prellenadas o en inyectores prellenados de estilo pluma (140 mg) y en cartuchos (420 mg)], que se utilizan con un dosificador automatizado. La inyección se hace subcutánea en el abdomen, muslo o brazos. La dosis recomendada es de 140 mg cada dos semanas o de 420 mg una vez al mes. Esta última es la dosis inicial recomendada en casos de HFHo, y puede ser aumentada a 420 mg cada dos semanas (127, 128). La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 82 %, se metaboliza como las proteínas, con ruptura en pequeños péptidos y en aminoácidos. No se espera una excreción renal significativa; no necesita ajustes ni

en insuficiencia hepática ni renal leve a moderada. No hay aún estudios disponibles con insuficiencia renal o hepática grave, por lo que no se recomienda su uso en dichos casos. Tampoco se recomienda su uso en mujeres embarazadas o lactantes, se sabe que atraviesa la barrera placentaria, pero no hay datos suficientes de su concentración en leche materna.

Programa de investigación y resultados con evolocumab

El evolocumab ha sido estudiado con un programa de estudios que incluye al menos 20 experimentos clínicos con 30 000 pacientes, y que ha demostrado tener efectividad en la reducción significativa de cLDL, reducción de placa, y en eventos cardiovasculares. El programa se llama PROFICIO (*Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK9 In Different Populations*), e incluye:

Estudios de seguridad y efectividad a largo plazo

- FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*), en pacientes con ECDV (129)

Población de estudio

- Ambos sexos, entre 40 y 85 años de edad, que tuvieran ECDVA evidente, definida como historia de infarto de miocardio, AVC no hemorrágico o EAP sintomática, con valores de cLDL ≥ 70 mg/dL, que estuvieran en un régimen óptimo de terapia hipolipemiante.

Desenlaces del estudio

- El desenlace primario fue de eventos cardiovasculares mayores, definidos como un compuesto de muerte cardiovascular, IAM, AVC, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria. El desenlace secundario era un compuesto de muerte cardiovascular, IAM, o AVC. 27 564 pacientes con enfermedad aterosclerótica demostrada, que tenían cLDL ≥ 70 mg/dL y que recibían estatinas fueron evaluados por un promedio de 2,2 años. Recibieron aleatoriamente evolocumab 140 mg cada dos semanas (o 420 mg mensuales) o placebo. El promedio de cLDL inicial fue 92 mg/dL y el promedio final fue 30 mg/dL, en una reducción promedio de mínimos cuadrados de 59 %. Hubo una reducción de los eventos del desenlace primario (1344 pacientes en evolocumab vs. 1563 pacientes en placebo), HR=0,85 (IC95 % 0,79 a 0,92) y del desenlace secundario (816 pacientes vs. 1013), HR=0,80 (IC95 % 0,73 a 0,88). Los resultados fueron consistentes en los subgrupos analizados y no hubo diferencias en eventos adversos (como casos nuevos de DM o eventos neurocognoscitivos).
- GLAGOV (*Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by IntraVascular Ultrasound*) en pacientes que van a cateterismo cardíaco, para determinar el efecto sobre la placa, medida por ultrasonido (130).

968 pacientes que llegaban para angiografía coronaria fueron aleatorizados a recibir evolocumab 420 mg cada mes o placebo, en inyección subcutánea, por 76 semanas, además de estatinas, con promedio de edad de 59,8 años (27,8 % mujeres). El desenlace principal fue el cambio nominal en porcentaje de volumen de ateroma (PAV), medido por ultrasonido intracoronario. Los desenlaces secundarios fueron el cambio nominal en el volumen total normalizado de ateroma (TAV) y el porcentaje de pacientes en los que se demostró regresión. El grupo de evolocumab obtuvo una media ponderada por tiempo en cLDL de 36,6 mg/dL vs. 93 mg/dL en el grupo placebo ($p < 0,001$). En el parámetro primario de efectividad, la PAV aumentó 0,05 % en el grupo placebo y se redujo 0,95 % con evolocumab ($p < 0,001$); en el parámetro secundario, la TAV disminuyó 0,9 mm³ con placebo y 5,8 mm³ con evolocumab ($p < 0,01$). Finalmente, evolocumab indujo regresión de placa en 64,3% de los pacientes vs. 48,9 % en placebo (diferencia 12,5 %, CI 95 %: 5,9-19,2 %).

- **EBBINGHAUS:** es el estudio más grande con iPCSK9 en la evaluación de efectos sobre memoria, aspectos cognoscitivos, atención y tiempo de reacción (131). Los pacientes recibieron 140 mg cada dos semanas (o 420 mg mensuales). Se evaluaron 1974 pacientes, con edad promedio de 63 años (28 % mujeres), fueron excluidos los que tuvieran diagnóstico de demencia, alteraciones cognoscitivas o enfermedades con alteraciones mentales significativas o alteraciones neurológicas. Se utilizaron como pruebas como: *The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*, que evalúa funciones ejecutivas, memoria de trabajo, función de la memoria y tiempo de reacción; un cuestionario de evaluación de aspectos cognoscitivos y el denominado "*Spatial Working Memory strategy index*". Los resultados mostraron que no hubo inferioridad de evolocumab en relación con el placebo (p para no-inferioridad $< 0,0001$). Los autorreportes de los pacientes fueron también similares, así como los reportes de eventos adversos cognoscitivos por el investigador. Los pacientes con valores bajos extremos de cLDL (< 25 mg/dL) tuvieron función cognoscitiva similar a la de los que tuvieron valores más altos.
- **DESCARTES** (*Durable Effect of PCSK9 Antibody Compared with Placebo Study*) en pacientes con dislipidemia en riesgo de enfermedad cardiovascular (132). En 901 pacientes estratificados por riesgo se comparó placebo vs. atorvastatina 10 u 80 mg/día (o con adición de ezetimibe). La reducción global de cLDL fue $57,0 \pm 2,1\%$ ($p < 0,001$).
- **OSLER-2** (133). (*Open Label Study of Long Term Evaluation Against LDL-C Trial-2*) en los pacientes que terminaron cualquiera de los estudios de fase 3.
- **TAUSSIG** (*Trial Assessing Long Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects with Genetic LDL Disorders*) en pacientes con HF grave.

Estudios en poblaciones especiales

- **TESLA y TAUSSIG.** En pacientes con HFHo (134, 135). Este fue un estudio con 50 pacientes con HFHo (edad ≥ 12 años) en tratamiento estable con hipolipemiantes al menos por cuatro semanas; fueron aleatorizados a 420 mg o placebo cada cuatro semanas por 12 semanas.
- En el grupo de tratamiento activo se logró una reducción del cLDL (medido por ultracentrifugación) de -30,9 % [vs. placebo (CI 95 %: -43,9 a -18,0 %)].
- No hubo eventos adversos significativos ni clínicos ni de laboratorio y no se detectaron anticuerpos contra evolocumab.
- **LAPLACE-2 y YUKAWA-2,** la combinación con estatinas en pacientes con dislipidemia (136, 137).
- **GAUSS-1, GAUSS-2 y GAUSS-3,** en pacientes con hiperlipidemia que no toleran estatinas (138-140).
- **MENDEL-2,** como medicación única en pacientes con hiperlipidemia (141, 142).
- **RUTHERFORD-2 y TAUSSIG,** en pacientes con HFHe (143).
- **THOMAS-1 and THOMAS-2,** evaluación del uso de la pluma autoinyectora y el inyector personal (144).

Indicaciones aprobadas para evolocumab

Además de la dieta y de la terapia con estatina máxima tolerada, se usarán, cuando se requieran reducciones adicionales de cLDL en las siguientes condiciones (145):

- Pacientes con HFHe, o HFHo
- Pacientes con ECDVA clínica
- Para reducir el riesgo de infarto del miocardio, AVC y revascularización coronaria
- Niños de 12 o más años con HFHo.

Alirocumab

Son anticuerpos monoclonales completamente humanos que inhiben la PCSK9 y logran reducciones del cLDL entre 36 % y 59%. Se presenta en solución para inyección en jeringas prellenadas o en inyectores prellenados de estilo pluma con dosis de 75 o de 150 mg. La inyección se hace subcutánea en el abdomen, muslo o brazos. La dosis recomendada es de 75 mg cada dos semanas, y si se necesitan mayores reducciones de colesterol se puede aumentar a 150 mg cada dos semanas, o a 300 mg cada cuatro semanas (esta dosis no tiene aprobación en Colombia). Los ajustes deben hacerse a las ocho semanas de tratamiento, con base en el perfil lipídico de control. El medicamento puede ser autoadministrado y necesita refrigeración, pero debe ser expuesto a temperatura ambiente al menos media hora antes de la aplicación (146). La máxima inhibición de la PCSK9 se obtiene a las 4-8 horas de aplicación. La vida media en estado estable es de 17-20 días. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 85 %, en un volumen de distribución aproximado de 0,04 a 0,05 L/Kg (147). El medicamento se degrada a péptidos pequeños y a aminoácidos individuales. No tiene ningún efecto sobre enzimas del citocromo P450 ni sobre otras proteínas transportadoras.

Programa de investigación y resultados con alirocumab

El alirocumab se ha estudiado y sigue aún en investigación con un programa de 23 estudios de fase 3, que incluyen al menos 2000 centros de estudios en todo el mundo, con más de 23 500 pacientes y ha demostrado tener efectividad en la reducción significativa de cLDL, reducción de placa, y en eventos cardiovasculares. El programa se llama ODYSSEY e incluye:

Estudios de seguridad y efectividad a largo plazo

ODYSSEY Outcomes (148). Experimento clínico aleatorizado, que comparó placebo con alirocumab en pacientes después de un síndrome coronario agudo en un estudio de seguimiento a 48 meses.

Población de estudio

18 964 pacientes que hubiesen tenido entre 1 a 12 meses antes un evento por síndrome coronario agudo (IAM o angina inestable), mayores de 40 años (edad promedio 58), de ambos sexos, que estuvieran recibiendo terapia de alta intensidad con estatinas (o intolerancia a estatinas documentada) al menos por dos semanas (atorvastatina 40-80 mg/día o rosuvastatina 20-40 mg/día) y que tuvieran un inadecuado control de lípidos, definido como cLDL >70 mg/dL, o colesterol no-HDL >100 mg/dL, o apoB >80 mg/dL.

Intervención del estudio

Alirocumab 75 mg subcutáneos cada 2 semanas (ajustable a 150 mg) o placebo, en pacientes con terapia hipolipemiente óptima. El medicamento se ajustaba de 75 a 150 mg para lograr un cLDL entre 25 y 50 mg/dL, pero por encima de 15 mg/dL.

Desenlaces del estudio

El objetivo primario es la ocurrencia de eventos cardiovasculares compuestos (muerte por enfermedad coronaria, IAM, AVC, o angina inestable que requiriera hospitalización). Los objetivos secundarios son cualquier evento coronario, cualquier evento mayor coronario, cualquier evento cardiovascular, un compuesto de mortalidad por todas las causas, IAM no fatal, AVC isquémico no fatal, y mortalidad por todas las causas.

Resultados

Se encontró una reducción en eventos cardíacos mayores de 11,1 % (placebo) a 9,5 % (alirocumab), para un HR de 0,85 (CI 95 %: 0,78-0,93); los desenlaces de los componentes individuales fueron: muerte por enfermedad coronaria 2,2 % vs. 2,3 % (p=0,38), IAM 6,6 % vs. 7,6 % (p=0,006), AVC isquémico 1,2 % vs. 1,6 % (p=0,01) y angina inestable 0,4 % vs. 0,6 % (p=0,02). En desenlaces secundarios se encontró reducción en muerte/IAM/AVC isquémico de 11,9 % a 10,3 % (p=0,0003); mortalidad por todas las causas 4,1 % a 3,5 % (p=0,026); revascularización coronaria por isquemia 8,8 % a 7,7 % (p=0,009). La reducción de cLDL fue de 54,7 % a los 48 meses.

Los pacientes con cLDL inicial >100 mg/dL presentaron mayor beneficio: en eventos mayores 11,5 % vs. 14,9 %, HR=0,76; muerte coronaria 2,5 % vs. 3,4 %, muerte cardiovascular 2,9 % vs. 4,2 %, mortalidad por todas las causas 4,1 % vs. 5,7 %, aunque el valor de *p* para interacciones no fue significativo (149). Las principales conclusiones fueron:

- Alirocumab, utilizado cada dos semanas, reduce eventos isquémicos, que incluyen mortalidad por todas las causas e infarto de miocardio en pacientes con síndrome coronario agudo en los últimos 12 meses.
- Este fue un estudio con una meta concreta de cLDL, el primer estudio en plantearla (se buscaba llevar a los pacientes a un cLDL <50 mg/dL).
- El estudio claramente evaluó una población más inestable que la del estudio FOURIER, por lo que no son comparables los resultados.

Estudios en poblaciones especiales

- Odyssey LONG TERM. Pacientes con cLDL \geq 70 mg/dL, seguidos por 18 meses (150, 151). Este fue un estudio con 2341 pacientes adultos con alto riesgo cardiovascular o con HFHe, que recibían estatina en dosis máxima, con o sin otras terapias hipolipemiantes que tuvieran cLDL \geq 70 mg/dL, aleatorizados a alirocumab 150 mg cada dos semanas o placebo, por 78 semanas. El desenlace primario fue el porcentaje de cambio en cLDL a partir de la base, por intención de tratar. Los puntos secundarios fueron los porcentajes de cambio de las otras fracciones lipídicas en los pacientes que tomaban el medicamento. Adicionalmente se evaluó la seguridad a largo plazo, incluyendo eventos cardiovasculares mayores como criterios de seguridad. El promedio de edad de los participantes fue de 60 años (37,8 % mujeres). La tasa de adherencia al medicamento fue 98 % para alirocumab y 97,6 % para placebo, y la tasa de discontinuación fue de 28,2 % para alirocumab y de 24,5 % para placebo. El porcentaje medio de cambio en el cLDL a partir de la línea de base fue de -61 % para alirocumab (contra 0,8 % en el grupo placebo). El promedio absoluto de cLDL al final del estudio fue de 48 mg/dL en el grupo de alirocumab. Se obtuvo la meta de cLDL <70 mg/dL en 79,3 % de los pacientes que recibieron alirocumab (*versus* 8 % en el grupo placebo). El porcentaje de pacientes con cualquier evento adverso fue similar para los dos grupos, así como fueron similares entre alirocumab y placebo los eventos que llevaron a suspensión del medicamento. Fueron más frecuentes las reacciones locales en el sitio de inyección en el grupo de alirocumab.

Pacientes con HFHe y dosis máxima de estatina

- Odyssey FH I y Odyssey FH II. En pacientes con cLDL \geq 70 mg/dL, con HF, seguidos por 18 meses (152).
- Odyssey HIGH FH. Pacientes con cLDL \geq 160 mg/dL, seguidos por 18 meses (153).

- Odyssey OLE. Estudio en más de mil pacientes de los estudios anteriores, seguidos por 30 meses en una fase abierta.

Pacientes con Alto RCV y cLDL elevado

- Odyssey COMBO I y Odyssey COMBO II (comparado con estatina + ezetimibe). Pacientes con cLDL ≥ 70 mg/dL en dosis máximas de estatina, seguidos por 12 meses (COMBO I) o por 24 meses (COMBO II) (154).
- Odyssey CHOICE I. Pacientes con riesgo alto o moderado, con cLDL ≥ 70 mg/dL, seguidos por 12 meses.

Estudios con poblaciones adicionales

- Odyssey MONO. Pacientes que no tienen medicamentos hipolipemiantes, seguidos por seis meses.
- Odyssey ALTERNATIVE. Pacientes con intolerancia a las estatinas, con cLDL ≥ 70 mg/dL, seguidos por seis meses.
- Odyssey CHOICE II. Pacientes no tratados con estatina, con cLDL ≥ 70 mg/dL, seguidos por seis meses.
- Odyssey OPTIONS I. Pacientes que no están en meta en dosis moderadas de atorvastatina, seguidos por seis meses.
- Odyssey OPTIONS II. Pacientes tratados con alirocumab junto a rosuvastatina vs. otros tratamientos modificadores de lípidos.
- Odyssey DM-DYSLIPIDEMIA. Este estudio evalúa la eficacia y seguridad de alirocumab vs. cuidado usual reductor de lípidos en individuos con DM2 y dislipidemia mixta con alto RCV, con colesterol no-HDL inadecuadamente controlado, a pesar de terapia con estatina a dosis máximas toleradas.

Indicaciones aprobadas para alirocumab:

Además de dieta y la terapia con estatinas máxima tolerada, se usará, cuando se requieran reducciones adicionales de cLDL en (155):

- Pacientes con HFHe.
- Pacientes con ECDVA clínica.

Estudios integrativos con alirocumab y con evolocumab:

- Varios estudios con análisis y metaanálisis de estudios con alirocumab, evolocumab y bococizumab han sido realizados para determinar resultados globales tanto de efectividad como de seguridad, los cuales han demostrado consistentemente buena seguridad y tolerabilidad, similares al placebo, y efectos de reducción de colesterol cLDL, colesterol total, colesterol no-HDL y ApoB, así como reducciones en Lp(a) y aún en triglicéridos (156-161).

La eficacia y seguridad de los iPCSK9 se resume en la **Figura 11**.

Inhibidores de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos (lomitapide)

El lomitapide es un inhibidor de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos, que inhibe la síntesis tanto de quilomicrones como de cVLDL. Esto lleva a la reducción en el paso de cVLDL a cIDL y posteriormente a cLDL, por lo que resulta en disminuciones significativas de los niveles de colesterol, sin que su efecto sea mediado por receptores (162, 163). Este me-

Figura 11. Eficacia y seguridad de los iPCSK9 vs. placebo o vs. otros hipolipemiantes



canismo de acción permite su uso en pacientes con HF, particularmente en aquellos con pocos receptores o sin receptores. La efectividad y la seguridad de lomitapide fueron evaluadas en un estudio con seis pacientes con HFHo, entre 18 y 40 años de edad. Los valores de cLDL variaron entre 480 y 789 mg/dL, en los que no recibían ningún tratamiento hipolipemiente desde cuatro semanas antes del estudio (estaban principalmente en aféresis). Los pacientes fueron evaluados en los días 7, 14 y 28 para efectividad, y 28 días después de la última dosis para seguridad. Los pacientes mostraron tener ausencia de receptores (cuatro), fenotipo negativo para receptores, pero actividad en los fibroblastos cutáneos (uno) y receptor defectuoso por una mutación (uno). Después de 28 días, y de titulaciones hasta 67 mg/día se encontraron reducciones de cLDL de 614 mg/dL a 303 mg/dL (reducción de 50,9 %, $p < 0,001$). En apoB, la reducción fue de 310 mg/dL a 136 mg/dL (reducción de 55,6 %, $p < 0,001$) y en Tg de 283 a 88 mg/dL (55,6 %, $p < 0,001$). No hubo cambios significativos en el cHDL, en la apoA1 o en la Lp(a). En efectos adversos se reportó un aumento en la frecuencia de deposiciones (leve a moderada), la cual fue transitoria y relacionada con comidas con alto contenido graso, y elevación de aminotransferasas en cuatro pacientes (entre 10 % y >30 %), en quienes además hubo aumento de la grasa hepática. En el uso clínico se recomienda la vigilancia de aminotransferasas y de la presencia de grasa hepática. La dificultad para realizar estudios similares en pacientes con HFHo llevó a que se hiciera un estudio con modelamiento matemático para evaluar el efecto de lomitapide en desenlaces cardiovasculares mayores y supervivencia. Se calcularon los riesgos dependientes de edad y del tratamiento para mortalidad y tiempo hasta el primer evento cardiovascular en 149 pacientes con HFHo. Se encontró que el tratamiento puede aumentar la expectativa de vida en promedio 11,7 años y prolongar el tiempo hasta el primer evento hasta en 6,7 años (164). Se está llevando a cabo un registro de pacientes tratados con lomitapide (Registro LOWER) para evaluar efectividad y seguridad a largo plazo, en una población de al menos 300 pacientes seguidos por 10 años (165). Varios estudios clínicos han evaluado, en pacientes con HFHo, tanto la seguridad como la efectividad de lomitapide, con resultados consistentes y reducción de cLDL superiores a 50 % y efectos adversos gastrointestinales manejables con dieta (166). Los efectos de reducción en cLDL y la modificación benéfica de otras fracciones lipídicas hacen de lomitapide una intervención de potencial utilidad en pacientes con HFHo. Los efectos adversos, en particular hepáticos hacen que deba ser evaluado el balance entre riesgos y beneficios. Pero en el paciente con elevados niveles de cLDL que no tenga receptores, o que los tenga defectuosos es una opción útil y con demostrada efectividad.

Oligonucleótidos antisentido siRNA (mipomersén)

El mipomersén está en la actualidad muy restringido, y solamente puede ser utilizado mediante un programa REMS

(evaluación y mitigación de riesgo). El mipomersén interfiere la acción del RNA mensajero que llevaría a la síntesis de apoB-100 por el hígado, ya que hibridiza la región codificadora del mRNA y activa una enzima (RNase H) que degrada la cadena de mRNA (167, 168). De esta manera, reduce de manera significativa la producción de apoB-100, que a su vez va a disminuir la excreción hepática de cVLDL, que debería convertirse a cLDL. En pacientes con hipercolesterolemia severa debida a HFHo es difícil alcanzar reducciones significativas de cLDL, debido a defectos o carencia de los receptores para cLDL. En estos pacientes se utiliza aféresis, que puede reducir entre 60 %-80 % el cLDL, aunque se observa un rebote significativo en los días siguientes a la aféresis. La reducción significativa del cLDL mediante la interferencia con la síntesis de apoB se ofrece como una opción terapéutica de potencial utilidad. En un experimento clínico con 15 pacientes se evaluó el efecto de mipomersén (autoinyección de 200 mg s.c/semana, 11 pacientes) en comparación con placebo (4 pacientes), en pacientes con la máxima terapia hipolipemiente posible (169). Hubo tres suspensiones tempranas del medicamento por efectos adversos (reacciones moderadas a severas en el sitio de inyección $n=3$ y elevación de enzimas hepáticas $n=1$). Se evaluó el cambio en cLDL pre-aféresis, que pasó de 185,3 a 142,8 mg/dL en el grupo de mipomersén, sin cambios en el grupo placebo ($p=0,02$). También se encontró una reducción no estadísticamente significativa de lipoproteína Lp(a) de 40,2 mg/dL (16 %, $p=0,21$). En un análisis *post hoc* de tres experimentos clínicos y de un estudio abierto se incluyeron 674 pacientes con HFHo expuestos al menos a 12 meses a mipomersén (170). Se encontraron eventos mayores en el 61,5 % de los pacientes durante 24 meses de tratamiento. La reducción en la tasa de eventos fue de 25,7 por 1000 meses/paciente a 3,9 (OR: 0,053; CI 95 %: 0,016-0,268), coincidente con una reducción absoluta en cLDL de 70 mg/dL (-28 %) y en el colesterol no-HDL de 74 mg/dL (-26 %). Un metaanálisis evaluó la efectividad y seguridad de mipomersén en ocho experimentos clínicos ($n=462$) y encontró una reducción significativa en el nivel de cLDL de 32,37 % (CI 95 %: 25,5-39,1), aunque aumentó el riesgo de reacción en el sitio de inyección (RR: 2,05; CI 95 %: 1,39-3,04), elevación de aminotransferasas (RR: 4,44; CI 95 %: 1,67-11,86) y de esteatosis hepática (RR: 3,85; CI 95 %: 1,39-10,67) (171). La reducción en el cLDL lo hace una intervención efectiva, que debe, sin embargo, ser utilizada con precaución por los riesgos de eventos adversos hepáticos.

Algunas situaciones especiales en el manejo de las dislipidemias

Embarazo

Durante el embarazo normal ocurre un incremento continuo de todas las lipoproteínas, con un pico de aparición cerca al término. Las concentraciones generalmente no sobrepasan

los 250 mg/dL de Tg o de CT, sin embargo, los incrementos mayores a estas cifras se asocian con complicaciones del embarazo como hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia, diabetes gestacional y macrosomía fetal. Por esta razón las guías de consulta preconcepcional recomiendan la realización de un perfil lipídico antes del embarazo. La revisión sistemática de la literatura ha mostrado que las estatinas probablemente no son teratógenas, sin embargo, las diferentes organizaciones regulatorias internacionales de medicamentos, y las múltiples guías de práctica clínica sugieren no utilizarlas durante el embarazo y la lactancia (172, 173). Los fibratos pueden utilizarse para hipertrigliceridemia grave después de finalizado el primer trimestre del embarazo. Los SAB y los AGO-3 son seguros en la gestante. Otros medicamentos, entre los que están los iPCSK9 no tienen estudios en embarazadas. El manejo de las dislipidemias en el embarazo debe basarse en las medidas no farmacológicas, y las pacientes deben ser seguidas frecuentemente por especialistas en terapia médica nutricional y el médico obstetra para detectar precozmente las complicaciones de la gestación. En caso de requerirse medicamentos hipolipemiantes pueden utilizarse los SAB. En caso de hipertrigliceridemia >500 mg/dL debe descartarse siempre primero el diagnóstico de DM relacionada con el embarazo, y enfatizar la terapia nutricional, en caso necesario pueden utilizarse AGO-3 o fibratos desde el segundo trimestre. Si la mujer recibe tratamiento activo con estatinas (por otra indicación, incluyendo HF) estas deben suspenderse idealmente antes de la concepción y reiniciarse luego de finalizada la lactancia (174).

Infección por VIH

Los avances en la terapia antirretroviral (TARV) lograron convertir en una enfermedad crónica esta infección (175-177). La sobrevida de los pacientes con VIH adherentes a la TARV es similar a la de la población general, sin embargo, la frecuencia de eventos cardiovasculares es mayor. Los infectados con VIH desarrollan placas ateroscleróticas blandas, no calcificadas, inestables, con tendencia a la ruptura y generación de eventos tromboticos agudos. Varias razones contribuyen a la génesis de la arterioesclerosis en el infectado con VIH. En primer lugar, la activación crónica del sistema inmune que tienen estos pacientes (con migración al fenotipo de monocito) contribuye a la formación de ateromas inestables. Además, la frecuencia de otros factores de RCDV es mayor en estos pacientes (tabaquismo, HA, dislipidemia y DM). Finalmente, algunos medicamentos de la TARV pueden producir lipodistrofia, elevación de los Tg, reducción del cHDL y resistencia a la insulina. Las drogas más modernas de la TARV carecen de este efecto; en cualquier caso, los beneficios de la TARV superan los potenciales riesgos de eventos cardiovasculares que pudieran ocasionar (178). Para prevenir la ECDV en el paciente con VIH, es clave el uso de la TARV y el control adecuado de los factores de RCDV modificables. Debe realizarse siempre una valoración global del

riesgo y el control de todos los factores de RCDV modificables. Ninguno de los sistemas de predicción usuales del riesgo ha sido validado en esta población adecuadamente (por ejemplo, Framingham y ATP III subestiman el riesgo). Un índice de riesgo fue desarrollado en una cohorte de personas con VIH (*Veterans Aging Cohort Study*), el cual incluye como variables el recuento de linfocitos CD4 y la carga viral, el desenlace que predice es la mortalidad total, pero se ha utilizado para mortalidad de origen cardiovascular, y es útil para guiar la terapia hipolipemiente. Por esta razón, se sugiere utilizar las metas de riesgo alto del cLDL para dosificar las estatinas. Las estatinas son igualmente efectivas en el paciente con VIH, al menos para reducir el cLDL. Un factor a tener en cuenta son las posibles interacciones farmacológicas entre la TARV y las estatinas, estas deben revisarse siempre para cada caso particular utilizando herramientas como <http://infodrogas-vih.org/> o <http://www.interaccionesvih.com/>. De esta forma, estatinas como simvastatina y lovastatina no deben ser utilizadas en estos pacientes por esta razón. En general, los inhibidores de proteasa incrementan las concentraciones de dichas estatinas. Se recomienda iniciar idealmente atorvastatina o rosuvastatina en bajas dosis, e ir titulando según la evolución del paciente (con pitavastatina y pravastatina no se requieren ajustes de dosis). Los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos hacen lo contrario, y pudiera necesitarse una dosis mayor para iniciar la terapia (179, 180). Actualmente está en curso el estudio REPRIEVE (*Evaluating the Use of Pitavastatin to Reduce the Risk of Cardiovascular Disease in HIV infected Adults*), en él se evalúa si el uso rutinario de estatinas en los pacientes con VIH reduce desenlaces cardiovasculares duros. Sólo entonces se podrá hacer una recomendación sólida al respecto.

ERC

Los pacientes con disfunción renal crónica tienen un incremento de la mortalidad ajustada por edad incluso antes de requerir diálisis. El riesgo de eventos cardiovasculares aumenta a medida que progresa la ERC, siendo mucho más alto antes de requerir diálisis (donde puede ser 10 veces mayor, respecto a un adulto de la misma edad) (181, 182). Luego del estadio 3, el riesgo es similar a quienes han tenido un infarto del miocardio. Los pacientes con ERC desarrollan progresivamente una dislipidemia mixta aterogénica, con alteración en la maduración, función y número de las moléculas de cHDL, aumento de los Tg, incremento leve del cLDL y de la Lp(a). Además, existe una respuesta inflamatoria constante debido al aumento de las LDL oxidadas, disminución de los antioxidantes, disminución en la excreción de citoquinas inflamatorias y aumento del estrés oxidativo por exceso de radicales libres. Adicionalmente, la prevalencia de los factores de riesgo tradicionales es mayor en quienes tienen ERC. Esto puede llevar finalmente a una fibrosis con calcificación vascular conocida como esclerosis de Monckeberg. El riesgo de eventos cardiovasculares se correlaciona mejor con el grado de

la ERC que con los niveles de cLDL (183, 184). Por esta razón, se recomienda el uso de estatinas (no basados en el cLDL sino el grado de ERC según la clasificación KDIGO) (Tabla 13).

Existen tres escenarios en el manejo del RCDV en el paciente con ERC: *el paciente con ERC antes de requerir diálisis, aquel en terapia dialítica y el paciente trasplantado renal.*

El uso de estatinas en pacientes con ERC en estadio \geq A3 (antes de diálisis) ha demostrado reducir el riesgo de muerte y de eventos coronarios (185). Este efecto es mayor en el estadio 3, y se atenúa en los estadios 4 y 5; de igual forma, este efecto es más marcado para individuos >50 años. Se recomienda iniciar estatinas en dosis de alta intensidad, y cumplir las metas propuestas según sea su riesgo (alto, muy alto o extremo). En pacientes en terapia dialítica, el tratamiento con estatinas no es eficaz, y su uso debe individualizarse según el riesgo previo, o si el paciente ya venía recibiendo y tolerando un tratamiento específico. La recomendación para el uso de estatinas en los trasplantados renales es hasta ahora débil e imprecisa. Las estatinas pudieran tener algún papel en detener la progresión de la ERC, revisiones sistemáticas recientes de la literatura, que incluyen etiología diabética y no diabética de la ERC, encontraron que no impactan los desenlaces renales duros, pero sí se disminuye la proteinuria y el deterioro de TFG. En la ERC estadio 3 no es necesario hacer ajustes a la dosis de las estatinas, y en estadios 4 y 5 se recomienda dar el 50 % de la dosis. El ezetimibe es útil y puede utilizarse sin realizar ajustes de dosis. Los pacientes con ERC, particularmente cuando hay proteinuria, tienen elevación de la PCSK9, y los iPCSK9 son una terapia promisoriosa. Los análisis *post hoc* de los experimentos clínicos con alirocumab y evolocumab han mostrado una eficacia y seguridad similar a los pacientes sin ERC (186-188).

Tabla 13. Clasificación de la enfermedad renal crónica según la tasa de filtración glomerular (TFG) y la albuminuria

| Estadios | TFG (mL/min/1,73 m ²) | Clasificación de la TFG |
|----------|--------------------------------------|---------------------------------|
| G1 | ≥ 90 | Normal o elevada |
| G2 | 60 a 89 | Disminución leve |
| G3a | 45 a 59 | Disminución leve a moderada |
| G3b | 30 a 44 | Disminución moderada a severa |
| G4 | 15 a 29 | Disminución severa |
| G5 | <15 | Falla renal |
| Estadios | Albuminuria (mg/día) | Clasificación de la albuminuria |
| A1 | <30 | Normal |
| A2 | 30 a 300 | Moderada |
| A3 | >300 | Severa |

Conclusiones

1. Las principales lipoproteínas plasmáticas son los quilomicrones, remanentes de los quilomicrones, cVLDL, cLDL, cHDL y la Lp(a). Estas se componen en términos generales de una o varias apoproteínas, de una monocapa de fosfolípidos con colesterol libre y un centro que contiene triglicéridos y ésteres de colesterol. Las lipoproteínas se clasifican por su densidad y diámetro como su nombre lo indica.
2. La ECDV es la principal causa de muerte en el mundo. La hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia son factores de riesgo modificables para la ECDV. Las dislipidemias deben considerarse una consecuencia de un estilo de vida y dieta inapropiadas, además de la presencia de algunas susceptibilidades genéticas.
3. En la estimación del RCDV, la mayoría de las guías internacionales recomiendan una herramienta de indicación probabilística, que incluye los FRCDV tradicionales, para poder estimar el riesgo de un evento cardiovascular arterioesclerótico.
4. Es claro que el RCDV disminuye con la reducción del cLDL.
5. La incorporación de hábitos saludables (dieta y ejercicio), disminuye el RCDV, no solo por su efecto sobre los niveles de lípidos en plasma, sino también porque modifica otros FRCDV, y por tener un impacto en el estrés oxidativo y en los procesos inflamatorios.
6. El RCDV residual se define como el riesgo residual de eventos vasculares incidentes; o la progresión de un daño vascular establecido persistentemente, en pacientes tratados bajo una recomendación actual basada en la evidencia, que incluyen factores de riesgo establecidos como dislipidemia, HA, hiperglucemia, inflamación, estilos de vida no saludables, y nuevos factores de riesgo o emergentes.
7. Se aceptan como hipolipemiantes no-estatinas a los SAB, el AN, los fibratos, los AGO-3, el ezetimibe, los iPCSK9, el lomitapide y el mipomersén.
8. Las estatinas siguen siendo el medicamento base para el control del colesterol, y se le puede adicionar ezetimibe cuando haya necesidad.
9. La HF implica un alto RCDV, la cual es más grave en los casos de HFHo homocigota.
10. Entre los nuevos medicamentos para el control de la hipercolesterolemia, se ha encontrado una reducción de alrededor de 60% del cLDL con iPCSK9, también se ha encontrado reducción de la placa arterioesclerótica con evolocumab y reducción de eventos duros (desenlace cardiovascular combinado).
11. Los estudios FOURIER y ODYSSEY-Outcomes, con evolocumab y con alirocumab demostraron, reducción en eventos duros.
12. En los pacientes con alto RCDV, que no logran metas de cLDL a pesar de dosis máximas toleradas de estatinas, se hace necesario intervenir con iPCSK9.

13. En los pacientes con HF, que no logran metas de cLDL a pesar de dosis máximas toleradas de estatinas se hace necesario intervenir con iPCSK9.
14. Cuando se habla de dosis máxima de estatinas como requisito para la aplicación de iPCSK9 puede ser “ninguna” si hay intolerancia real.
15. En los pacientes con HFHo puede ser útil el uso de evolocumab.
16. La ausencia de receptores en la HFHo debe ser intervenida con medicamentos que no actúen a través de los receptores para cLDL.
17. La inhibición de la MTP permite a lomitapide lograr reducciones de cLDL sin que intervengan los receptores, lo que la hace muy útil en HFHo.
18. La inhibición de la producción de cVLDL mediante terapia antisentido permite al mipomersén la reducción significativa de cLDL en pacientes sin receptores, lo que la hace muy útil para indicarlo en HFHo.
19. Se sugiere la realización de un perfil lipídico dentro del panel de estudios de la consulta preconcepcional. El tratamiento de las dislipidemias durante el embarazo debe basarse en la terapia médica nutricional. No deben utilizarse estatinas durante el embarazo, y si la mujer recibe tratamiento activo con estatinas antes del mismo, estas deben suspenderse antes de la concepción.
20. Los pacientes con infección por VIH deben ser considerados de categoría de alto riesgo. Antes de iniciar una estatina deben verificarse las posibles interacciones farmacológicas con los medicamentos de la TARV. En caso de dislipidemia secundaria a la TARV se recomienda continuar la TARV igual y adicionar medicamentos hipolipemiantes.
21. Se recomienda el uso de estatinas independientemente del nivel de cLDL en pacientes con ERC estadio ≥ 3 , que no estén en terapia dialítica. En pacientes en estadio de ERC 4 o 5 para el inicio de la estatina se debe utilizar la mitad de la dosis y monitorizar tolerancia y cumplimiento de metas.
22. En todos los pacientes con SMAE, debe hacerse una valoración integral del caso, en donde se analice la relación causal y se evalúen las comorbilidades, los factores de riesgo y las interacciones medicamentosas. Ante la presencia de posibles SMAE los síntomas deben desaparecer al suspender la estatina. En todos los pacientes debe intentarse una segunda e incluso una tercera estatina diferente a la inicial y a una dosis menor e intervalo mayor a la primera. En elevaciones asintomáticas de la CPK solo es necesario suspender la terapia si los valores superan 10 veces el LSN, si se hace seguimiento del paciente. En casos de verdadera intolerancia en pacientes de muy alto riesgo puede utilizarse la monoterapia con ezetimibe, o los iPCSK9.

REFERENCIAS

1. Bakhai S, Bhardwaj A, Sandhu P, et al. Optimisation of lipids for prevention of cardiovascular disease in a primary care. *BMJ Open Qual.* 2018;7(3):e000071.
2. Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, et al. Systematic Review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(24):3210-3227.
3. Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE, et al. Use of Risk Assessment Tools to Guide Decision-Making in the Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Special Report From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(24):3153-3167. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.005.
4. Sandesara PB, Virani SS, Fazio S, et al. The Forgotten Lipids: Triglycerides, Remnant Cholesterol, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Endocr Rev.* 2018;40(2):537-557. DOI: 10.1210/er.2018-00184.
5. Soran H, Adam S, Durrington PN. Optimising treatment of hyperlipidaemia: Quantitative evaluation of UK, USA and European guidelines taking account of both LDL cholesterol levels and cardiovascular disease risk. *Atherosclerosis.* 2018;278:135-142.
6. Cesena FHY, Laurinavicius AG, Valente VA, et al. Low-density lipoprotein-cholesterol lowering in individuals at intermediate cardiovascular risk: Percent reduction or target level? *Clin Cardiol.* 2018;41(3):333-338.
7. Karr S. Epidemiology and management of hyperlipidemia. *Am J Manag Care.* 2017;23(9 Suppl):S139-S148.
8. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(20):2529-2532.
9. Gheorghe A, Griffiths U, Murphy A, et al. The economic burden of cardiovascular disease and hypertension in low- and middle-income countries: a systematic review. *BMC Public Health.* 2018;18(1):975. DOI: 10.1186/s12889-018-5806-x.
10. Joseph P, Leong D, McKee M, et al. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1: The Epidemiology and Risk Factors. *Circ Res.* 2017;121(6):677-694.
11. Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, et al. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med.* 2008;121(1):58-65.
12. Vinuela R, Boissonnet CP, Acevedo M, et al. Dyslipidemia in seven Latin American cities: CARMELA study. *Prev Med.* 2010;50(3):106-11.
13. Mora S. Nonfasting for Routine Lipid Testing: From Evidence to Action. *JAMA Intern Med.* 2016;176(7):1005-1006.
14. Rifai N, Young IS, Nordestgaard BG, et al. Nonfasting Sample for the Determination of Routine Lipid Profile: Is It an Idea Whose Time Has Come? *Clin Chem.* 2016;62(3):428-435.
15. Mora S, Rifai N, Buring JE, et al. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation.* 2008;118(10):993-1001.
16. Millar JS, Cuchel M. Cholesterol metabolism in humans: a review of methods and comparison of results. *Curr Opin Lipidol.* 2018;29(1):1-9.
17. de Boer JF, Kuipers F, Groen AK. Cholesterol Transport Revisited: A New Turbo Mechanism to Drive Cholesterol Excretion. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(2):123-133.
18. Reeskamp LF, Meessen ECE, Groen AK. Transintestinal cholesterol excretion in humans. *Curr Opin Lipidol.* 2018;29(1):10-17.
19. Castro Cabezas M, Burggraaf B, Klop B. Dyslipidemias in clinical practice. *Clin Chim Acta.* 2018;487:117-125.
20. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
21. Graham IM, Catapano AL, Wong ND. Current guidelines on prevention with a focus on dyslipidemias. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(Suppl 1):S4-S10.
22. Ramasamy I. Update on the laboratory investigation of dyslipidemias. *Clin Chim Acta.* 2018;479:103-125.
23. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Guidelines For Management Of Dyslipidemia And Prevention Of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract.* 2017;23(Suppl 2):1-87.

24. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1209-1227.
25. Ministerio de Salud y Protección Social – Colciencias. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años. 2014 - Guía No. 27. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.
26. Muñoz OM, García AA, Fernández D, et al. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años. *Acta Med Colomb*. 2014;39(Supl 2):5-27.
27. Muñoz OM, Rodríguez NI, Ruiz-Morales A, et al. Validación de los modelos de predicción de Framingham y PROCAM como estimadores del riesgo cardiovascular en una población colombiana. *Rev Colomb Cardiol*. 2014;21(4):202-212.
28. Jellinger PS. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Clinical Practice Guidelines. *Diabetes Spectr*. 2018;31(3):234-245.
29. Cavallari I, Delli Veneri A, Maddaloni E, et al. Comparison of Lipid-Lowering Medications and Risk for Cardiovascular Disease in Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2018;18(12):138. DOI: 10.1007/s11892-018-1117-y.
30. Warraich HJ, Rana JS. Diabetic Dyslipidemia: Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease and Implications of Newer Therapies. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(12):125. DOI: 10.1007/s11886-018-1068-6.
31. Kocyigit D, Gurses KM, Tokgozoglu L. Anti-inflammatory therapy in atherosclerosis. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2020;25:242-269.
32. Mendis S, Chestnov O. The global burden of cardiovascular diseases: a challenge to improve. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16(5):486.
33. Ranganathan P, Pramesh CS, Aggarwal R. Common pitfalls in statistical analysis: Absolute risk reduction, relative risk reduction, and number needed to treat. *Perspect Clin Res*. 2016;7(1):51-53.
34. Gigerenzer G, Wegwarth O, Feufel M. Misleading communication of risk. *BMJ*. 2010;341:c4830.
35. Pletcher MJ, Moran AE. Cardiovascular Risk Assessment. *Med Clin North Am*. 2017;101(4):673-688.
36. Ferrari R, Aguiar C, Alegria E, et al. Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidaemia. *Eur Heart J Suppl*. 2016;18(Suppl C):C2-C12.
37. Humphries KH, Mancini GBJ. Reduction of LDL-C-related residual cardiovascular risk with ezetimibe: are mechanistic considerations warranted in practice? *Eur Heart J*. 2017;38(29):2276-2278. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx275.
38. Krähenbühl S, Pavik-Mezzour I, von Eckardstein A. Unmet Needs in LDL-C Lowering: When Statins Won't Do! *Drugs*. 2016;76(12):1175-1190.
39. Grupo de trabajo de Dislipemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis y Grupo Europeo de Expertos Practical recommendations for the management of cardiovascular risk associated with atherogenic dyslipidemia, with special attention to residual risk. Spanish adaptation of a European Consensus of Experts. *Clin Investig Arterioscler*. 2017;29(4):168-177.
40. Pérez A. Tratamiento estatino-céntrico de la dislipemia. ¿Nuevo paradigma basado en la evidencia o solo parte de la evidencia? *Endocrinol Nutr*. 2016;63:1-3.
41. Bello-Chavolla OY, Kuri-García A, Ríos-Ríos M, et al. Familial combined hyperlipidemia: current knowledge, perspectives, and controversies. *Rev Invest Clin*. 2018;70(5):224-236.
42. Zitouni K, Steyn M, Earle KA. Residual renal and cardiovascular disease risk in conventionally-treated patients with type 2 diabetes: the potential of non-traditional biomarkers. *Minerva Med*. 2018;109(2):103-115.
43. Hernández-Mijares A, Ascaso JF, Blasco M, et al. Residual cardiovascular risk of lipid origin. Components and pathophysiological aspects. *Clin Investig Arterioscler*. 2019;31(2):75-88. DOI: 10.1016/j.arteri.2018.06.007.
44. Shapiro MD, Fazio S. Biologic bases of residual risk of cardiovascular events: A flawed concept. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(17):1831-1835.
45. Cziraky MJ, Watson KE, Talbert RL. Targeting low HDL-cholesterol to decrease residual cardiovascular risk in the managed care setting. *J Manag Care Pharm*. 2008;14(8 Suppl):S3-28.
46. Mata P, Alonso R, Pérez de Isla L. Atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment in familial hypercholesterolemia: does one size fit all? *Curr Opin Lipidol*. 2018;29(6):445-452.
47. Toth PP, Granowitz C, Hull M, et al. High Triglycerides Are Associated With Increased Cardiovascular Events, Medical Costs, and Resource Use: A Real-World Administrative Claims Analysis of Statin-Treated Patients With High Residual Cardiovascular Risk. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(15):e008740. DOI: 10.1161/JAHA.118.008740.
48. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492.
49. Han JS, Kim K, Jung Y, et al. Metabolic Alterations Associated with Atorvastatin/Fenofibrate Acid Combination in Patients with Atherogenic Dyslipidaemia: A Randomized Trial for Comparison with Escalated-Dose Atorvastatin. *Sci Rep*. 2018;8(1):14642. DOI: 10.1038/s41598-018-33058-x.
50. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation*. 2013;128(12):1298-1309.
51. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):427-436.
52. Schwartz GG, Abt M, Bao W, et al. Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(21):2267-2275.
53. Nichols GA, Philip S, Reynolds K, et al. Increased residual cardiovascular risk in patients with diabetes and high versus normal triglycerides despite statin-controlled LDL cholesterol. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(2):366-371. DOI: 10.1111/dom.13537.
54. Vincent J. Lipid Lowering Therapy for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: It Is Not So Simple. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;104(2):220-224.
55. Tarantino N, Santoro F, Correale M, et al. Fenofibrate and Dyslipidemia: Still a Place in Therapy? *Drugs*. 2018;78(13):1289-1296.
56. Hallén J, Sreerahan N. Development of triglyceride-lowering drugs to address residual cardiovascular risk: strategic and clinical considerations. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018;4(4):237-242.
57. Alkhalil M. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors, reality or dream in managing patients with cardiovascular disease. *Curr Drug Metab*. 2019;20(1):72-82. DOI: 10.2174/1389200219666180816141827.
58. Evans MC, Stalam T, Miller M. Cardiovascular Risk Assessment in Patients with Hypertriglyceridemia. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(9):71. DOI: 10.1007/s11886-018-1013-8.
59. Enkhmaa B, Prakash N, Berglund L. Non-HDL-C levels and residual cardiovascular risk: Do population-specific precision approaches offer any advantages? *Atherosclerosis*. 2018;274:230-231.
60. Patel KV, Pandey A, de Lemos JA. Conceptual Framework for Addressing Residual Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in the Era of Precision Medicine. *Circulation*. 2018;137(24):2551-2553.
61. Toth PP, Jones SR, Slee A, et al. Relationship between lipoprotein subfraction cholesterol and residual risk for cardiovascular outcomes: A post hoc analysis of the AIM-HIGH trial. *J Clin Lipidol*. 2018;12(3):741-747.
62. Hadjiphilippou S, Ray KK. Lipids and Lipoproteins in Risk Prediction. *Cardiol Clin*. 2018;36(2):213-220.
63. Adams V, Linke A. Impact of exercise training on cardiovascular disease and risk. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019;1865(4):728-734.
64. Dalen JE, Devries S. Diets to prevent coronary heart disease 1957-2013: what have we learned? *Am J Med*. 2014;127(5):364-369.
65. Dussailant C, Echeverría G, Rozowski J, et al. Egg intake and cardiovascular disease: a scientific literature review. *Nutr Hosp*. 2017;34(3):710-718.
66. Ramsden CE, Zamora D, Majchrzak-Hong S, et al. Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968-73). *BMJ*. 2016;353:i1246. DOI: 10.1136/bmj.i1246.
67. Calder PC. Lipids: A hole in the diet-heart hypothesis? *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(7):385-386.
68. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. Omega-6 vegetable oils as a driver of coronary heart disease: the oxidized linoleic acid hypothesis. *Open Heart*. 2018;5(2):e000898. DOI: 10.1136/openhr-2018-000898.
69. Zhong VW, Van Horn L, Cornelis MC, et al. Associations of Dietary Cholesterol or Egg Consumption With Incident Cardiovascular Disease and Mortality. *JAMA*. 2019;321(11):1081-1095.
70. Malakou E, Linardakis M, Armstrong MEG, et al. The Combined Effect of Promoting the Mediterranean Diet and Physical Activity on Metabolic Risk Factors in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*. 2018;10(11). pii: E1577. DOI: 10.3390/nu10111577.
71. Patnode CD, Evans CV, Senger CA, et al. Behavioral Counseling to Promote a Healthful Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults Without Known Cardiovascular Disease Risk Factors: Updated Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. *JAMA*. 2017;318(2):175-193.
72. Perez-Martinez P, Katsiki N, Mikhailidis DP. The Role of n-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease: Back to the Future. *Angiology*. 2020;71(1):10-16.
73. Chiavaroli L, Nishi SK, Khan TA. Portfolio Dietary Pattern and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(1):43-53.
74. García A, Muñoz O, Fernández D. Alternativas terapéuticas al manejo farmacológico con estatinas en adultos con dislipidemia. Revisión sistemática de la literatura y recomendaciones generales. *Rev Colomb Cardiol*. 2015;22(4):179-186.
75. Wang DD, Hu FB. Dietary Fat and Risk of Cardiovascular Disease: Recent Controversies and Advances. *Annu Rev Nutr*. 2017;37:423-446.
76. Clifton PM. Diet, exercise and weight loss and dyslipidaemia. *Pathology*. 2019;51(2):222-226.

77. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *New Engl J Med*. 2011;365(24):2255-2267.
78. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC. HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended release niacin with laropiprant in high-risk patients. *New Engl J Med*. 2014;371(3):203-12.
79. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9729):1875-84.
80. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22.
81. Abdelhamid AS1, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7:CD003177.
82. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *New Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97.
83. Adhyaru BB, Jacobson TA. Role of Non-Statins, LDL-C Thresholds, and Special Population Considerations: A Look at the Updated 2016 ACC Consensus Committee Recommendations. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(6):29. DOI:10.1007/s11883-017-0666-x.
84. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(14):1785-1822.
85. Lu Y, Cheng Z, Zhao Y, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with statins for coronary heart disease: A Bayesian network meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;254:215-227.
86. Rygiel K. Hypertriglyceridemia - Common Causes, Prevention and Treatment Strategies. *Curr Cardiol Rev*. 2018;14(1):67-76.
87. Kassner U, Dippel M, Steinhagen-Thiessen E. Severe hypertriglyceridemia : Diagnostics and new treatment principles. *Internist (Berl)*. 2017;58(8):866-876.
88. Zhao S, Wang F, Dai Y, et al. Efficacy and safety of fenofibrate as an add-on in patients with elevated triglyceride despite receiving statin treatment. *Int J Cardiol*. 2016;221:832-836.
89. González Santos P. The combinations of statins and fibrates: pharmacokinetic and clinical implications. *Clin Investig Arterioscler*. 2014;26(Suppl 1):7-11.
90. Soran H, Dent R, Durrington P. Evidence-based goals in LDL-C reduction. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(4):237-248.
91. Fragasso G, Margonato A, Spoladore R, et al. Metabolic effects of cardiovascular drugs. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29(3):176-187.
92. Sakellarios AI, Fotiadis DI. The pleiotropic effect of statins on the atherosclerotic plaque and coronary heart disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29(8):456-457.
93. Yeboyo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, et al. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J*. 2019;210:18-28.
94. Nayak A, Hayden A, Zhu L, et al. Legacy effects of statins on cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(9):e020584. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020584.
95. Schade DS, Shey L, Eaton RP. Prescribing Statins to Reduce Cardiovascular Disease - Ten Common Misconceptions. *Am J Med*. 2019;132(8):897-899.
96. Klug E, Raal FJ, Marais AD, et al. South African dyslipidaemia guideline consensus statement: 2018 update A joint statement from the South African Heart Association (SA Heart) and the Lipid and Atherosclerosis Society of Southern Africa (LASSA). *S Afr Med J*. 2018;108(11b):973-1000.
97. National Institute for Health and Care Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification (Clinical Guideline CG 181); NICE, London: [Internet]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG181/chapter/1-Recommendations>.
98. Thanassoulis G, Sniderman AD, Pencina MJ. A Long-term Benefit Approach vs Standard Risk-Based Approaches for Statin Eligibility in Primary Prevention. *JAMA Cardiol*. 2018;3(11):1090-1095. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.3476.
99. Curfman G. Statin-Associated Myopathy-An Elusive Clinical Problem. *JAMA Intern Med*. 2018;178(9):1230. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.3128.
100. Nguyen KA, Li L, Lu D, et al. A comprehensive review and meta-analysis of risk factors for statin-induced myopathy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(9):1099-1109.
101. Casula M, Mozzanica F, Scotti L, et al. Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(5):396-406.
102. He Y, Li X, Gasevic D, et al. Statins and Multiple Noncardiovascular Outcomes: Umbrella Review of Meta-analyses of Observational Studies and Randomized Controlled Trials. *Ann Intern Med*. 2018;169(8):543-553.
103. Laufs U, Filipiak KJ, Gouni-Berthold I, et al. SAMS expert working group. Practical aspects in the management of statin-associated muscle symptoms (SAMS). *Atheroscler Suppl*. 2017;26:45-55.
104. Barry AR, Beach JE, Pearson GJ. Prevention and management of statin adverse effects: A practical approach for pharmacists. *Can Pharm J (Ott)*. 2018;151(3):179-188.
105. Banach M, Mikhailidis DP. Statin Intolerance: Some Practical Hints. *Cardiol Clin*. 2018;36(2):225-231.
106. Taylor BA, Thompson PD. Statin-Associated Muscle Disease: Advances in Diagnosis and Management. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):1006-1017. DOI: 10.1007/s13311-018-0670-z.
107. Brown AS, Watson KE. Statin Intolerance. *Rev Cardiovasc Med*. 2018;19(S1):S9-S19.
108. Alonso R, Cuevas A, Cafferata A. Diagnosis and Management of Statin Intolerance. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(3):207-215.
109. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78.
110. Chou R, Dana T, Blazina I, et al. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;316(19):2008-2024.
111. Seo YH, Seo DJ, Song IG, et al. Rationale of decreasing low-density lipoprotein cholesterol below 70 mg/dL in patients with coronary artery disease: A retrospective virtual histology. Intravascular ultrasound study. *Cardiol J*. 2018;25(6):674-682. DOI: 10.5603/CJ.a2018.0002.
112. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25):Suppl 2:S1-S45.
113. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97.
114. Buchholz EM, Rodday AM, Kolor K, et al. Prevalence and Predictors of Cholesterol Screening, Awareness, and Statin Treatment Among US Adults With Familial Hypercholesterolemia or Other Forms of Severe Dyslipidemia (1999-2014). *Circulation*. 2018;137(21):2218-2230. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032321.
115. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008;337:a2423. DOI:10.1136/bmj.a2423.
116. deGoma EM, Ahmad ZS, O'Brien EC, et al. Treatment gaps in adults with heterozygous familial hypercholesterolemia in the United States: data from the CASCADE-FH registry. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9(3):240-9.
117. Bove M, Cicero AFG, Borghi C. Emerging drugs for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2019;24(1):63-39. DOI: 10.1080/14728214.2019.1591372.
118. Ferrari F, Stein R, Motta MT, et al. PCSK9 Inhibitors: Clinical Relevance, Molecular Mechanisms, and Safety in Clinical Practice. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(4):453-460.
119. Duntas LH, Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):269-281.
120. Wiciński M, Żak J, Malinowski B, et al. PCSK9 signaling pathways and their potential importance in clinical practice. *EPMA J*. 2017;8(4):391-402.
121. Chirino AJ, Ary ML, Marshall SA. Minimizing the immunogenicity of protein therapeutics. *Drug Discov Today*. 2004;9(2):82-90.
122. Pendley C, Schantz A, Wagner C. Immunogenicity of therapeutic monoclonal antibodies. *Curr Opin Mol Ther*. 2003;5(2):172-9.
123. Seidah NG, Awan Z, Chretien M, et al. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res*. 2014;114(6):1022-1036.
124. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, et al. Lipid-Reduction Variability and Antidrug-Antibody Formation with Bococizumab. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1517-1526.
125. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2017;38(29):2245-2255.
126. Steffens D, Bramlage P, Scheeff C, et al. PCSK9 inhibitors and cardiovascular outcomes. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(1):35-47.
127. Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, et al. Systematic Review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139: e1144-e1161.

128. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(25):2344-53.
129. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-1722.
130. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(22):2373-2384.
131. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med.* 2017;377:633-643.
132. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 2014;370(19):1809-19.
133. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1500-1509.
134. Raal F, Honarpour N, Blom DJ, et al. Trial evaluating evolocumab, a PCSK9 antibody, in patients with homozygous FH (TESLA): results of the randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis.* 2014;235(2):e12.
135. Bruckert E, Blaha V, Stein EA, et al. Trial assessing long-term use of PCSK9 inhibition in patients with genetic LDL disorders (TAUSSIG): Efficacy and safety in patients with homozygous familial hypercholesterolemia receiving lipid apheresis. *Circulation.* 2014;130(suppl 2):A17016.
136. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(18):1870-1882.
137. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet.* 2012;380(9858):2007-17.
138. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA.* 2012;308(23):2497-506.
139. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(23):2541-2548.
140. Nissen SE, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, et al. Comparison of PCSK9 Inhibitor Evolocumab vs Ezetimibe in Statin-Intolerant Patients: Design of the Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin-Intolerant Subjects 3 (GAUSS-3) Trial. *Clin Cardiol.* 2016;39:137-44.
141. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(23):2531-2540.
142. Koren MJ, Scott R, Kim JB, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet.* 2012;380(9858):1995-2006.
143. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9965):331-40.
144. Kiyosue A, Honarpour N, Kurtz C, et al. A phase 3 study of evolocumab (AMG 145) in statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk. *Am J Cardiol.* 2016;117(1):40-7.
145. 146.US Food & drug administration. Drugs @FDA: FDA-Approved Drugs. [Internet]. Available at: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varApplNo=12552.
146. 147. Dent R, Joshi R, Djedjos C, et al. Evolocumab lowers LDL-C safely and effectively when self-administered in the at-home setting. *SpringerPlus.* 2016;5:300.
147. 148. European Medicines Agency. Praluent (alirocumab): EU summary of product characteristics. 2016. [Internet]. (Accessed 20 September 2016). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf.
148. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, et al. Effect of alicrocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J.* 2014;168(5):682-9.
149. Bittner V. American College of Cardiology. Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab - ODYSSEY OUTCOMES. [Internet]. Available at: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2018/03/09/08/02/odyssey-outcomes>.
150. ODYSSEY Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab. [Internet]. (Accessed September 13 2016). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01663402>.
151. 152. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alicrocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1489-1499.
152. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alicrocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J.* 2015;36(43):2996-3003.
153. Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, et al. Efficacy and safety of alicrocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or higher. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016;30(5):473-483.
154. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alicrocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: the ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J.* 2015;169(6):906-915.
155. Food and Drug Administration (FDA). La FDA aprueba Praluent para tratar ciertos pacientes con colesterol alto. [acceso 30 de enero de 2020]. Disponible en: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170722081853/https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/ComunicadosdePrensa/ucm455917.htm>
156. Farnier M, Gaudet D, Valcheva V, et al. Efficacy of alicrocumab in high cardiovascular risk populations with or without heterozygous familial hypercholesterolemia: pooled analysis of eight ODYSSEY Phase 3 clinical program trials. *Int J Cardiol.* 2016;223:750-757.
157. Kastelein JJ, Kereiakes DJ, Cannon CP, et al. Effect of alicrocumab dose increase on LDL lowering and lipid goal attainment in patients with dyslipidemia. *Coron Artery Dis.* 2017;28(3):190-197.
158. Jones PH, Bays HE, Chaudhari U, et al. Safety of alicrocumab (a PCSK9 monoclonal antibody) from 14 randomized trials. *Am J Cardiol.* 2016;118(12):1805-1811.
159. Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, et al. Reductions in atherogenic lipids and major cardiovascular events: a pooled analysis of 10 ODYSSEY trials comparing alicrocumab with control. *Circulation.* 2016;134(24):1931-1943.
160. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Medicine.* 2015;13(1):123.
161. Guedeny P, Giustino G, Sorrentino S, et al. Efficacy and safety of alicrocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2019. pii: ehz430. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz430.
162. Perry CM. Lomitapide: A Review of its Use in Adults with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2013;13(4):285-296.
163. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2013;381(9860):40-6.
164. Leipold R, Raal F, Ishak J, et al. The effect of lomitapide on cardiovascular outcome measures in homozygous familial hypercholesterolemia: A modelling analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(17):1843-1850.
165. Blom DJ, Fayad ZA, Kastelein JJ, et al. LOWER, a registry of lomitapide-treated patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Rationale and design. *J Clinical Lipidol.* 2016;10(2):273-82.
166. Stefanutti C, Morozzi C, Di Giacomo S, et al. Management of homozygous familial hypercholesterolemia in real-world clinical practice: A report of 7 Italian patients treated in Rome with lomitapide and lipoprotein apheresis. *J Clin Lipidol.* 2016;10(4):782-789.
167. Visser ME, Kastelein JJ, Stroes ES. Apolipoprotein B synthesis inhibition: results from clinical trials. *Curr Opin Lipidol.* 2010;21(4):319-323
168. Toth PP. Antisense therapy and emerging applications for the management of dyslipidemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5(6):441-449.
169. Waldmann E, Vogt A, Crispin A, et al. Effect of mipomersen on LDL-cholesterol in patients with severe LDL-hypercholesterolemia and atherosclerosis treated by lipoprotein apheresis (The MICA-Study). *Atherosclerosis.* 2017;259:20-25.
170. Duell PB, Santos RD, Kirwan BA, et al. Long-term mipomersen treatment is associated with a reduction in cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2016;10(4):1011-1021.
171. Panta R, Dahal K, Kunwar S. Efficacy and safety of mipomersen in treatment of dyslipidemia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Lipidol.* 2015;9(2):217-225.
172. Karalis DG, Hill AN, Clifton S, Wild RA. The risks of statin use in pregnancy: A systematic review. *J Clin Lipidol.* 2016;10(5):1081-1090.
173. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, et al. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ.* 2015;350:h1035.
174. Haramburu F, Daveluy A, Miremont-Salamé G. Statins in pregnancy: new safety data are reassuring, but suspension of treatment is still advisable. *BMJ.* 2015;350:h1484.

175. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6 Suppl):S1-122.e1.
176. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.
177. Maggi P, Di Bagio A, Rusconi S, et al. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):551.
178. Banach M, Dinca M, Ursoniu S, et al. A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials investigating the effects of statin therapy on plasma lipid concentrations in HIV-infected patients. *Pharmacol Res*. 2016;111:343-356.
179. Raposeiras-Roubin S, Triant V. Ischemic Heart Disease in HIV: An In-depth Look at Cardiovascular Risk. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(12):1204-1213.
180. Gili S, Grosso Marra W, D'Ascenzo F, et al. Comparative safety and efficacy of statins for primary prevention in human immunodeficiency virus-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016;37(48):3600-3609.
181. Tonelli M, Wanner C, et al. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2014;160(3):182.
182. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(5):CD007784.
183. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(9):CD004289.
184. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD005019.
185. Su X, Zhang L, Lv J, et al. Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(6):881-92.
186. Qin X, Dong H, Fang K, et al. The effect of statins on renal outcomes in patients with diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(6). DOI: 10.1002/dmrr.2901.
187. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (study of heart and renal protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2181-92.
188. Zheng-Lin B, Ortiz A. Lipid Management in Chronic Kidney Disease: Systematic Review of PCSK9 Targeting. *Drugs*. 2018;78(2):215-229.



**Asociación Colombiana
de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo**
Fundada en 1950

CARTAGENA

Reserve
esta Fecha



Curso Internacional
de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo

Endocrinología al día

23 al 26 de abril de 2020

LAS AMÉRICAS
CONVENTION CENTER
CARTAGENA DE INDIAS



20

Conferencistas
Internacionales

19

Conferencistas
Nacionales

13

Conferencias
Magistrales

10

Simposios
Académicos

congreso.endocrino.org.co



**Asociación Colombiana
de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo**
Fundada en 1950



@ENDOCRINO_COL

e-mail:
revista@endocrino.org.co



EndocrinoColombia

<http://revistaendocrino.org/>