

# Manejo de Lípidos y Aterosclerosis 2020

## • Guía de Práctica Clínica

FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA  
Comité de LÍPIDOS Y ATEROESCLEROSIS (FAC).

Viviana Arias (Presidente), Alfredo Lozada (Vice-presidente primero), Jorge Kriskovich (Vice-presidente segundo), Guillermo Allende (Secretario), Mariano Olmedo (Tesorero); Vocales: Carolina Crespo, Pablo Corral, Juan Patricio Nogueira, Carla Vallejos, Alejandro Vivero.

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 21 de marzo de 2021

Aceptado el 5 de abril de 2021

[www.revistafac.org.ar](http://www.revistafac.org.ar)

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación a esta presentación.

- Presidente Saliente Federación Argentina de Cardiología:  
**Alberto Lorenzatti**
- Presidente Actual Federación Argentina de Cardiología:  
**Eduardo Perna**
- Presidente Comité de Prevención Cardiovascular:  
**Luis Cicco**
- Presidente Comité de Diabetes:  
**Sergio Giménez**

### INTRODUCCIÓN

Estas guías pretenden entregar al médico las herramientas necesarias relacionadas con la toma de conductas más acertadas para el paciente que padece una dislipidemia en el contexto de la prevención y tratamiento de la Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica (ECVA).

La temática incluye aspectos relacionados a la prevención cardiovascular primaria y secundaria en adultos, priorizando la valoración del riesgo/beneficio de cada uno de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

## CAPÍTULO 1:

### 1.1 METODOLOGÍA

El nivel de evidencia y la fortaleza de las recomendaciones fueron graduadas y pesadas acorde a las escalas predefinidas de **GRADE** (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).<sup>1,2</sup>

La guía fue sometida a revisores externos con el objetivo de garantizar la calidad científica

### 1.1.1 CLASES DE RECOMENDACIONES (Tabla 1)

**TABLA 1.**  
Clases de Recomendaciones

|                 | Definición   | Recomendación          |
|-----------------|--|------------------------|
| <b>CLASE I</b>  | Evidencia a favor de que el procedimiento o tratamiento  | Recomendada o Indicada |
| <b>CLASE II</b> | Evidencia conflictiva u opiniones divergentes acerca de la eficacia/ utilidad de un procedimiento o tratamiento dado | -                      |
| <b>IIA</b>      | El peso de la evidencia está a favor de la utilidad /eficacia del procedimiento                                      | Debe ser considerado   |
| <b>IIB</b>      | La utilidad/eficacia está menos establecida para el tratamiento o procedimiento                                      | Puede ser considerado  |
| <b>III</b>      | Evidencia de que un procedimiento o tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser PERJUDICIAL         | No se recomienda       |

### 1.1.2 NIVELES DE EVIDENCIA (Tabla 2)

**TABLA 2.**  
Niveles de evidencia

|                          | Definición  |
|--------------------------|---|
| <b>Nivel Evidencia A</b> | Dada por múltiples estudios randomizados o meta-análisis                    |
| <b>Nivel Evidencia B</b> | Estudios randomizados únicos o grandes estudios no randomizados             |
| <b>Nivel Evidencia C</b> | Opinión de expertos, pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros. |

## 1.2 OBJETIVOS

El presente texto pretende ser una herramienta que ayude a guiar acciones tendientes a disminuir la ECVA mediante la modificación de los niveles plasmáticos de lípidos. Esta herramienta no reemplaza al juicio clínico ni a la preferencia del paciente (y/o cuidador) luego de una discusión con el profesional en relación a los riesgos y beneficio de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas.

## 1.3 PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La Enfermedad Cardiovascular (ECV) conlleva elevada discapacidad y costos, afectando de manera más vigorosa a los países de medianos y bajos recursos como el nuestro. De acuerdo a las últimas estadísticas publicadas por la OMS mueren de ECV 17.9 millones de personas al año, constituyendo el 31% del total de muertes registradas.<sup>4</sup>

La ECV asociada a la Aterosclerosis se denomina Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica (ECVA) reconoce múltiples FR "establecidos" (como niveles elevados de colesterol, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), tabaquismo, sedentarismo, edad y el sexo) y los "nuevos factores de riesgo emergentes" (aislamiento social, lipoproteína "a" pequeña - Lp(a), procesos inflamatorios crónicos, infecciones agudas, entre otros).<sup>5</sup>

El colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) es considerado el mayor contribuyente a la enfermedad aterosclerótica (teoría c-LDL céntrica)<sup>6</sup> y constituye en el principal objetivo terapéutico, aunque también se consideran objetivos Colesterol No HDL y Apolipoproteína B (Apo B).<sup>7,8</sup>

El primer paso consiste en establecer el Riesgo Cardiovascular (RCV) definiendo este como la probabilidad de que una persona sufra un ECVA, mortal o no, en un determinado periodo de tiempo, el cual estará previamente definido. El RCV Total (RCVT) se calcula en base al efecto combinado de múltiples factores de riesgo. En esta guía abordaremos la influencia y contribución que tienen los lípidos sobre el mismo.

## 1.4 VALORACIÓN DEL RIESGO CV

### 1.4.1 CALCULADORES DE RIESGO

Los calculadores de riesgo son herramientas basadas en cálculos aritméticos que asignan puntaje a parámetros relacionados y asignan un riesgo porcentual y actuarial basado en los mismos.

Existen poblaciones que por sí mismas, una vez identificadas, constituyen grupos de alto y muy alto riesgo (no necesitan someterse a calculadores de riesgo) motivando a una conducta activa por metas y un agresivo control de todos los factores de riesgo concomitantes. Nos referimos a los pacientes con ECVA documentada, DMT1 o DMT2 la presencia de otros FR mal controlados (HTA, dislipidemia, tabaquismo); así como la enfermedad renal crónica (ERC).

Los calculadores de riesgo (diseñados con cohortes de pacientes con edad mayor a 40 años provenientes de distintas etnias), utilizan variables, puntos finales ("Eventos fatales" vs "fatales y no fatales") y periodos de tiempo contemplados (5 o 10 años) diversos. Todos intentan predecir la posibilidad de que un evento vascular suceda.

Debido a que en Argentina no contamos con un estudio poblacional con seguimiento y representatividad adecuado para generar una ecuación de riesgo propia, consideramos válido remitirse a los vigentes en la actualidad:

1. **OMS** región B (<https://www.paho.org/cardioapp/web/#>)
2. **PCE** (Pooled Cohorte Ecuations) [https://tools.acc.org/ldl/ascvd\\_risk\\_estimator/index.html#!/calculate/estimator/](https://tools.acc.org/ldl/ascvd_risk_estimator/index.html#!/calculate/estimator/)
3. **SCORE** para países de "bajo riesgo" <https://heartscore.es-cardio.org/2016/quickcalculator.aspx?model=EuropeLow>

### 1.4.2 CATEGORIAS DE RIESGO

#### MUY ALTO RIESGO

1. Antecedentes Clínicos de ECVA:
  1. Infarto agudo de miocardio (IAM), síndrome coronario agudo o crónico
  2. Accidente isquémico transitorio – Accidente Cerebrovascular
  3. Enfermedad vascular periférica
2. Procedimientos de revascularización arterial (angioplastia coronaria, carotídea, periférica o cirugías de revascularización de cualquier sitio del árbol arterial)
3. Imágenes: Obstrucción >50% de una o más arterias coronarias - placas carotídeas.
4. DMT2 con daño de órgano blanco o más de 3 FR asociados o DMT1 de más de 20 años de evolución.
5. Insuficiencia Renal Crónica con clearance de creatinina <30 ml/min
6. Hipercolesterolemia familiar (HF) con 1 o más FR Mayor
7. Score elegido de muy alto riesgo

#### ALTO RIESGO

1. FR muy alterados (colesterol total > 300 mg/dL LDL > 190 mg/dL, presión arterial >180/110 mmHg)
2. HF sin otros factores de riesgo
3. DM sin daño de órgano blanco con > de 10 años de evolución o 1 FR adicional
4. Insuficiencia renal crónica (Clearance de Creatinina <60 ml/min)
5. Score elegido de alto riesgo

#### MODERADO RIESGO

1. DM en jóvenes (tipo 1 < 30 años, tipo 2 <50 años) con menos de 10 años de evolución y sin FR adicionales
2. Scores elegido de moderado riesgo

#### BAJO RIESGO

1. Score elegido de bajo riesgo

### 1.4.3 LIMITACIONES Y OTRAS CONSIDERACIONES

Existen una serie de cuestionamientos o limitaciones al uso de los puntajes, uno de ellos está asociado al peso que se le da a la edad, siendo el principal determinante de alto riesgo. Es así que personas añosas tienen per se alto riesgo y en contraposición, las personas jóvenes y de mediana edad tienen tasas absolutas de eventos cardiovasculares a corto plazo bajas, incluso en aquellos con varios FR.<sup>1</sup>

En relación a las lipoproteínas, sabemos que la progresión de las placas son directamente proporcionales al valor absoluto en plasma de los niveles de apoB y al tiempo total de exposición de estas lipoproteínas.<sup>2</sup>

Aún con el control óptimo de los FR (CT <180 mg/dL, PA <120 y 80 mmHg, estado de no fumador y no diabético) el riesgo a lo largo de la vida se estima por encima del 30%.

Para comprender más plenamente el impacto de los FR, las intervenciones farmacológicas y de estilo de vida, es necesario

centrarse en la trayectoria de la enfermedad a lo largo de la vida. Para ello pueden usarse métricas como el riesgo a lo largo de la vida.<sup>3</sup> con herramientas online disponibles en tal fin.<sup>4,5</sup>

En tal sentido estudios genómicos de loci que regulan el c-LDL<sup>6</sup> sugieren que los ensayos clínicos en personas de mediana edad / mayores han subestimado el impacto de terapia y que una caída en c-LDL de esta magnitud si de por vida está asociada con una disminución del 40 al 50% en la ECV. Estas observaciones apoyan el concepto de que la prevención temprana de la formación de lesiones, en lugar de la estabilización posterior de la placa, puede ofrecer un beneficio cuantitativamente mayor<sup>1</sup>.

En otro aspecto, debido a que el 60% de los Eventos Cardiovasculares ocurren en pacientes de bajo y moderado riesgo, en la actualidad se recomienda reclasificar a pacientes de dichos grupos con herramientas provenientes desde la clínica, el laboratorio o las imágenes. Este enfoque tiene el objetivo de poner en evidencia condiciones de compromiso subclínico, que cambien el escalón de riesgo inicialmente calculado. Dichas herramientas se describen a continuación.

#### Factores incrementadores del riesgo (FIR)

Nos referimos a una serie de factores que no se encuentran incluidos en los puntajes de riesgo pero que deben ser tenidos en cuenta y pueden permitirnos reclasificar algunos pacientes (tanto a estratos superiores como a inferiores). Esto tiene validez en el sentido de no perder pacientes que pudieran beneficiarse con la terapéutica y no sobretratar a otros. Los niveles de evidencia para estos incrementadores se encuentran aún en discusión y hay escuelas que los impulsan en mayor o menor medida.<sup>7-9</sup>

Los FIR son:

- **ANTECEDENTES FAMILIARES** de ECVA Prematura (Hombre <55 años y Mujeres < 65 años)
- **CLÍNICOS:**
  - a. *Factores conductuales y psicosociales* (sedentarismo, stress, privación social, trastornos psiquiátricos mayores).
  - b. *Síndrome metabólico* – Obesidad - Esteatosis hepática no alcohólica.
  - c. *Relacionado con el sexo femenino:* Pre-eclampsia, menopausia precoz.
  - d. *Enfermedades Inflamatorias crónicas:* autoinmunitarias.
  - e. *Tratamientos:* drogas para el tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) – Inmunosupresores.
- **LABORATORIO**
  - a. PCR ultrasensible elevada (PCRUS).
  - b. Lp (a) >50 mg/dL.
- **IMÁGENES**
  - a. Score de Calcio Coronario (CAC).
  - b. Ecografía vascular con presencia de placas ateroscleróticas.
  - c. Índice Tobillo/Brazo (ITB) menor 0,9.

Por todo lo mencionado previamente, es innegable el rol que tiene hoy la búsqueda de aterosclerosis subclínica como predictora de eventos, y por tal motivo, ha ganado un espacio tan relevante en las nuevas directrices.

#### 1.4.4 METAS TERAPÉUTICAS

Se establecen como metas terapéuticas para la reducción del Riesgo Cardiovascular los siguientes objetivos terapéuticos (Figura 1).

|                              | LDL c | No HDL | APO -B |
|------------------------------|-------|--------|--------|
| Muy alto riesgo              | <55   | <85    | <65    |
| Alto riesgo                  | <70   | <100   | <80    |
| Riesgo Moderado - intermedio | <110  | <130   | <110   |
| Bajo riesgo                  | <110  | <140   | <120   |

**Figura 1.** Metas terapéuticas para reducir el riesgo cardiovascular. \*valores en mg/dL\*valores en mg/dL

## CAPÍTULO 2: LIPOPROTEÍNAS

### 2.1 ROL DE LAS LIPOPROTEÍNAS EN ATROSCLEROSIS

Las lipoproteínas tienen una relación causal con el inicio y desarrollo del proceso aterosclerótico, que comienza cuando las partículas inferiores a 70 nm pueden atravesar el endotelio y quedar retenidas en el mismo, siendo este el inicio de la conformación de la placa aterosclerótica.

LDL, transporta el 90% del colesterol circulante en plasma, estando cada partícula compuesta por aproximadamente 2500 moléculas del mismo y por ello se le atribuye su carácter aterogénico y se toma como objetivo terapéutico.

Sin embargo, la mayoría de las partículas aterogénicas que penetran al subendotelio, vuelven a la circulación a través del sistema linfático. En algunas circunstancias, un porcentaje puede quedar retenido iniciando el proceso aterosclerótico, donde apolipoproteína B en interacción iónica con proteoglicanos del subendotelio activa mecanismos inflamatorios.

La activación macrofágica en esta cascada inflamatoria juega un rol potenciador liberando citoquinas proinflamatorias atrayendo mayor cantidad de células (respuesta celular) que participaran en este proceso. Los cristales de colesterol ponen en marcha el llamado inflamasoma que perpetúa el proceso inflamatorio la carga de placa aterosclerótica total de una persona suele ser proporcional a la exposición acumulada a apoB.<sup>10</sup>

La composición predominantemente lipídica, presencia de componente celular e inflamatorio otorgan características de placa vulnerable. Esto aumenta la posibilidad que la placa experimente un punto crítico en el que se puede producir una disrupción del endotelio con exposición de colágeno y factor tisular que inicia la cascada de coagulación con la consiguiente formación de un trombo agudo que obstruye la luz arterial configurando un síndrome agudo conocido como accidente de placa.

#### 2.1.1 c-LDL

Estudios genéticos, epidemiológicos, experimentales y de intervención farmacológica muestran la asociación causal entre LDLc y riesgo de ECVA, y demuestran a su vez que la disminución de la concentración de cLDL disminuye el riesgo de ECVA en forma proporcional a la reducción del riesgo absoluto.

El efecto de cLDL en el riesgo está determinado por la concentración absoluta en plasma de cLDL y por la duración total de la exposición a este.

#### 2.1.2 Triglicéridos (TG)

Estudios epidemiológicos han demostrado que los niveles elevados de TG (que incluyen Lipoproteínas ricas en TG (como VLDL, QM y sus remanentes) se asocian de forma independiente con una mayor incidencia de episodios cardiovasculares, incluso en pacientes tratados de forma eficaz. con estatinas.

En estudios de randomización mendeliana se observa que el efecto causal de las lipoproteínas ricas en TGs y sus remanentes en el riesgo de ECVA está determinada por la concentración circulante de ApoB y no por el contenido de TGs.<sup>1,11</sup>

### 2.1.3 c-HDL

Si bien inicialmente se le asignó un valor protector a los niveles elevados de c-HDL, dado que la epidemiología muestra una asociación inversa entre niveles de c-HDL y ECVA, esto no pudo ser sostenido por estudios de asociación mendeliana.<sup>1,2</sup> Tampoco las intervenciones destinadas a elevar los valores de c-HDL mostraron reducir el riesgo CV (estudios con Dalce-trapib -**dal**OUTCOMES- Evacetrapib -**ACCELERATE**- y Anacetrapib -**REVEAL**- Niacina y Laropiprant) aún duplicando los valores de c-HDL en plasma.<sup>3,4,5,6</sup>

En la actualidad, el valor más significativo que se le asigna al cHDL está relacionado al cálculo de "colesterol no HDL", entendiendo como tal a la fracción aterogénica de las lipoproteínas (CT - cHDL = cLDL + ApoB).

### 2.1.4 Lipoproteína A

La Lp(a) es una partícula de LDL unida a la proteína Lpa. La estructura tiene similitud al plasminógeno y por lo tanto aumenta el riesgo de eventos trombóticos, pero también de aterosclerosis por su unión al LDL y por otros procesos. Cuando la Lpa está aumentada en sangre el RCV se eleva.

La información de Lpa como condicionante de ECVA proviene del metaanálisis de estudios observacionales y ensayos clínicos, aleatorización mendeliana y estudios de asociación amplia del genoma.<sup>12,1</sup>

El estudio de casos y controles INTERHEART encontró que las concentraciones de Lp (a) por encima de 50 mg / dl se asociaron con una razón de probabilidades (HR) de 1,48 para IAM, independientemente de los factores de riesgo establecidos.<sup>13,7</sup>

En un gran metaanálisis de ensayos con estatinas en pacientes tratados con las mismas, Lpa elevada también se asoció con riesgo residual. Después de múltiples ajustes, los pacientes que recibieron estatinas tuvieron un HR de 1,47 para IAM.<sup>18,14</sup>

Esta evidencia se ha tenido en cuenta en la Guía 2018 de ACC / AHA, la Guía de prevención primaria del ACC y la Declaración científica de la NLA (National Lipid Association) que definieron la lipoproteína (a) como un factor potenciador del riesgo.<sup>2,3,4,15,16</sup>

La reciente Guía de dislipidemia de la ESC consideró que la lipoproteína (a) debe usarse para la reclasificación del riesgo en personas que están en el límite entre riesgo moderado y alto. Esta guía establece que los pacientes con lipoproteína (a) por encima de 180 mg / dL tienen un riesgo de ECVA equivalente al riesgo asociado con la HF heterocigótica (HFhe).<sup>5-6,17,18</sup>

## 2.2 LABORATORIO EN DISLIPEMIAS

La valoración inicial de las diferentes dislipemias comprende consideraciones clínicas y un perfil de lípidos estándar que incluya mediciones en plasma de concentraciones de Colesterol Total (CT), c-LDL, c-HDL y TG, inicialmente, y el cálculo posterior de algunos índices sobre el resultado de los anteriores, así como la medición de algunas partículas adicionales dependiendo de cada caso.<sup>1,2,20,21</sup>

Estudios demográficos y ensayos con estatinas mostraron que las lipoproteínas plasmáticas sólo cambian modestamente en respuesta a la ingesta habitual de alimentos.<sup>13,4,5,6,7,22,23</sup> Di-

chas muestras sin ayuno previo son eficaces, prácticas y ventajosas para evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular y la respuesta al tratamiento, mejorando la adherencia del paciente al disminuir la complejidad en la evaluación.<sup>18,9,24,25</sup>

Recomendamos por lo tanto que se utilicen perfiles de lípidos sin ayuno en la mayoría de los pacientes, con excepción de los casos donde se sospecha hipertrigliceridemia familiar o en aquellos pacientes donde la muestra al azar presenta valores de TG plasmáticos mayores a 440 mg / dL.<sup>26</sup>

### Perfil inicial:

El CT, el c-HDL y los TG se miden directamente, mientras que el c-LDL se puede medir directamente o se puede calcular por la ecuación de Friedewald (si los triglicéridos son menores a 400 mg / dL):

$$\text{c-LDL(calculado)} = \text{CT} - (\text{c-HDL} + \text{TG} / 5) \text{ mg/dL}$$

Se sabe que los valores de c-LDL se deben ajustar al riesgo del paciente, por lo cual es más correcto hablar de **valores objetivo** que de valores normales (Tabla 3).

**TABLA 3.**

Valores objetivos de c-HDL y Triglicéridos

|                      |                  |                          |
|----------------------|------------------|--------------------------|
| <b>c-HDL</b>         | <40 mg / dl      | Bajo                     |
|                      | 40-59 mg / dl    | Normal                   |
|                      | ≥60 mg / dl      | Alto (protector)         |
| <b>Triglicéridos</b> | <150 mg / dl     | Normal                   |
|                      | 150-199 mg / dl  | Limítrofe                |
|                      | ≥200-499 mg / dl | Alto (Hiper TG moderada) |
|                      | ≥500 mg / dl     | Muy elevado              |

Estas cuatro determinaciones deben complementarse con el colesterol no HDL y el colesterol remanente.<sup>10,26</sup>

### Colesterol no HDL:

Esta fracción equivale a la suma del c-LDL, el colesterol remanente y el colesterol de la Lp (a) y se le otorga valor pronóstico de riesgo de enfermedad cardiovascular

$$\text{Col No HDL} = \text{CT} - \text{c-HDL}$$

Valor normal: <130 mg / dL (valores objetivo ver tablas)

### Colesterol remanente (CR):

Es el colesterol de las lipoproteínas rico en triglicéridos.

Es un fuerte factor de riesgo causal de enfermedades cardiovasculares considerándose anormales valores por encima de 30 mg / dL, para muestras en ayuno, y de 35 mg / dL, para muestras sin ayuno.<sup>27,28,11,12</sup>

$$\text{CR} = \text{CT} - \text{LDL} - \text{HDL}$$

### Lipoproteína(a) [Lp(a)]:

Este factor genético se debe medir por lo menos una vez en todos los pacientes pesquisados para riesgo cardiovascular. Es de destacar que las concentraciones de Lp(a) tienen poca variación en el tiempo en un individuo (<10%) a lo largo de su vida. La determinación de Lp (a) no debe incluirse en las mediciones repetidas del perfil lipídico. Al igual que sucede con el c-LDL, en la medición de LP(a) no se habla de valores nor-

males sino de valores de referencia según algunas consideraciones. Concentraciones por encima de 50 mg/dl se asociaron con una razón de probabilidades de 1,48 para IAM, independientemente de los factores de riesgo establecidos y pacientes con valores mayores a 180 mg/dL tienen un riesgo de ECVA equivalente al riesgo asociado con la hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HF).

### Apolipoproteína B y apolipoproteína A1:

El estudio INTERHEART, realizado en 52 países con 9345 casos de IAM y 12120 controles, el cual tuvo como objetivo determinar los FR del primer IAM, concluyó que la razón ApoB/ApoA1 fue el más importante factor de riesgo en todas las regiones exploradas y que el riesgo atribuible poblacional fue de un 54% para ApoB/ApoA1 comparado con un 37% para la mejor medida lipídica convencional (LDL-colesterol/HDL-colesterol), evidenciando así la superioridad de la relación ApoB/ApoA1 en todos los grupos étnicos, sexo y edades, para predecir el riesgo cardiovascular (Tabla 4).<sup>14,29</sup>

**TABLA 4.**

Niveles de riesgo cardiovascular según razón ApoB / Apo1.

| Niveles de riesgo cardiovascular | Rango de valores |          |
|----------------------------------|------------------|----------|
|                                  | Masculino        | Femenino |
| Bajo                             | 0.4-0.69         | 0.3-0.59 |
| Moderado                         | 0.7-0.89         | 0.6-0.79 |
| Alto                             | 0.9-1.1          | 0.8-1.0  |

## 2.3 INFLAMACIÓN Y ATROSCLEROSIS

### 2.3.1 Antecedentes

A principios de 1990, el concepto de que el proceso inflamatorio está implicado en el desarrollo, progresión y complicaciones de la placa, comenzó a reconocerse como la hipótesis inflamatoria de la aterosclerosis.<sup>(30)</sup> Si bien el propósito de un proceso inflamatorio es la resolución de lesiones, patógenos o infecciones; la aterosclerosis se muestra como una desviación de una respuesta natural biológica no resuelta que se cronifica.<sup>2,31</sup>

### 2.3.2 Colesterol e Inflamación

En la etapa inicial, alteraciones estructurales del endotelio, en particular la exposición de proteoglicanos, facilitan la retención de partículas de c-LDL en la íntima, donde células inflamatorias y especies reactivas de oxígeno, le producen modificaciones oxidativas (LDL-ox), convirtiéndolas en lipoproteínas más pro-inflamatorias que contribuyen a la activación endotelial.<sup>32,33</sup> Facilitado por moléculas de adhesión, los diferentes tipos de leucocitos se adhieren al endotelio activado, y producen citoquinas pro-inflamatorias que atrae macrófagos, quienes toman las moléculas de LDL-ox a través de receptores "basureros", transformándose a partir de su acumulación, en células espumosas<sup>34,5</sup>. La LDL-ox ejerce su acción mediante varios receptores captadores, siendo uno de los más importante el LOX-1, que le permite influir en múltiples tipos de células como las endoteliales, células musculares lisas (CML), fibroblastos, macrófagos y plaquetas, perpetuando así la disfunción endotelial y produciendo apoptosis, migración y diferenciación de monocitos y macrófagos, proliferación y migración

de CML; procesos que terminan produciendo crecimiento e inestabilidad de las placas. Las LDL-ox también determinan la exacerbación de la disfunción endotelial debido a una mayor producción de vasoconstrictores, aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) y disminución del óxido nítrico endotelial (ON).<sup>6,7,35,36</sup>

Por otro lado, la retención y oxidación de colesterol puede dar lugar a la formación de cristales de colesterol, que son absorbidos por los macrófagos e inicia una respuesta inflamatoria mediante la estimulación de la proteína activadora de caspasa-1 (NOD) que contiene el dominio receptor de pirina 3 (NLRP3) conocido como inflamasoma<sup>37,11</sup>, amplificando la respuesta inmune mediante la secreción de citoquinas proinflamatorias IL-1 $\beta$  / IL-18<sup>38,12</sup>. Así, los cristales de colesterol pueden ser un factor iniciador o de exacerbación en el proceso aterosclerótico, pudiendo incluso contribuir a la ruptura de células espumosas y a la expansión de los núcleos necróticos ricos en lípidos de las placas vulnerables<sup>39-42,9,10,13,14</sup>.

En síntesis, el colesterol y la inflamación están interconectados en un ciclo que se retroalimenta, porque la acumulación de colesterol celular promueve respuestas inflamatorias, y esta activación de células inmunes promueve la captación y depósito de más lipoproteínas<sup>43,8</sup>.

### 2.3.3 La inflamación como objetivo de tratamiento

La idea de abordar la inflamación como una forma de reducir la mortalidad y la morbilidad de la aterosclerosis ha recibido un fuerte apoyo después del estudio JUPITER, donde el tratamiento con Rosuvastatina redujo los niveles de c-LDL y el PCR ultrasensible (PCR-us) con una reducción concurrente en los ECVA<sup>44,45,15</sup>. Por otra parte, en el estudio IMPROVE-IT, se analizó la relación entre el logro de ambos objetivos, c-LDL y PCR-us (doble objetivo) y el desarrollo de muerte cardiovascular, evento coronario mayor o stroke, para pacientes aleatorizados a Simvastatina monoterapia o la combinación de Simvastatina + Ezetimibe. La combinación de Simvastatina + Ezetimibe aumentó significativamente la probabilidad de alcanzar los objetivos predefinidos de c-LDL <70 mg / dL y PCRus <2 mg / L, obteniendo estos paciente tasas de eventos primarios más bajas que aquellos que no alcanzaron dicho objetivo (38,9% frente a 28,0%),<sup>46,17</sup>.

En pacientes tratados con iPCSK9 que alcanzan niveles muy bajos de c-LDL sin modificar los niveles de PCR-us<sup>47,18</sup>. En el estudio FOURIER, se estudió si la asociación entre inflamación y riesgo de eventos CV persiste incluso con niveles de c-LDL ultra bajos. En pacientes con un c-LDL <20 mg / dL un mes después de la aleatorización, todavía quedaba un gradiente de riesgo en virtud de la PCR-us basal de <1, de 1 a 3 y de > 3 mg / L observándose una tasa de eventos de 9.0%, 10.8% y 13.1%, lo cual apoya el concepto de riesgo inflamatorio independientemente de los niveles de c-LDL.<sup>47,48,18,19</sup>

Además de sus efectos reductores de c-LDL, las estatinas han demostrado que reducen la inflamación de forma independiente del colesterol, pero no proporcionan una prueba del concepto de causalidad de inflamación en la aterosclerosis. Por lo tanto, la única forma de corroborar esta hipótesis era atacar la inflamación sin modificar los niveles de lípidos y probar directamente las terapias antiinflamatorias puras.<sup>49</sup>

El ensayo CANTOS fue designado para probar si la reducción de la inflamación, al neutralizar la IL-1 $\beta$  con el anticuerpo monoclonal completamente humanizado canakinumab, en

pacientes con IM previo y niveles elevados de PCRus en plasma ( $> 2$  mg / L), reduciría el riesgo de eventos CV recurrentes, más allá de las terapias estándar de prevención secundaria. Pese a que no se observaron cambios en el LDL-C, el uso de Canakinumab, resultó en grandes reducciones de la PCR y la IL-6. El criterio de valoración primario, una combinación de IM no fatal, ACV no fatal o muerte CV se redujo en un 15% ( $p = 0,007$ ) con una dosis de 150 ó 300 mg de Canakinumab cada 3 meses. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas (HR -para todas las dosis de canakinumab versus placebo- 0,94; IC del 95%: 0,83-1,06;  $p = 0,310$ ). Un hecho potencialmente limitante para el uso de este medicamento en la cardiopatía isquémica es que se asoció con una mayor incidencia de infección fatal; pequeña en proporción, pero estadísticamente significativa<sup>50,21</sup>.

Es importante destacar que la reducción en los eventos cardiovasculares fue más fuerte en aquellos que fueron identificados como respondedores a la terapia, ya que lograron niveles más bajos de PCR-us después del inicio del fármaco. Los pacientes tratados con canakinumab que alcanzaron concentraciones de PCR en tratamiento  $< 2$  mg / L, mostraron una reducción del 26% en los eventos adversos graves de ECV ( $p = 0,0001$ ) y una disminución del 31% tanto en la mortalidad por ECV ( $p = 0,0004$ ) como por todas las causas ( $p < 0,0001$ ). Sin embargo, no se observó una reducción significativa en estos puntos finales entre aquellos que alcanzaron concentraciones de PCRus de  $\geq 2$  mg / L<sup>51,22</sup>.

Otro fármaco estudiado, fue el Metotrexato (MTX), comúnmente utilizado en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, pero con beneficios demostrados sobre los eventos CV<sup>52,23</sup>. El ensayo de reducción de la inflamación cardiovascular (CIRT) se diseñó para evaluar los resultados de dosis bajas de MTX sobre los eventos CV, en pacientes con aterosclerosis crónica y diabetes ó síndrome metabólico. La mayoría de los pacientes incluidos tenía revascularización coronaria previa y estaban bien tratados con terapia preventiva estándar. Estos pacientes tenían una media de LDL-C basal de 68 mg / dL y una media de PCRus basal de 1.6 mg / L. No se observó ningún beneficio en los resultados CV con el uso de bajas dosis de MTX y no se observó diferencia entre los grupos en la mortalidad por todas las causas en comparación con el placebo<sup>53,24</sup>.

Las poblaciones de estudio en CANTOS y CIRT fueron similares pero con una diferencia clave, en CANTOS, todos los individuos tenían una PCR basal  $> 2$  mg / L (mediana de PCR basal: 4.2 mg / L), mientras que en el CIRT el nivel medio de PCR basal fue de 1.6 mg / L. Otra diferencia crucial fue la vía inflamatoria afectada por la intervención farmacológica. Canakinumab (CANTOS) inhibe específicamente IL-1 $\beta$ , lo que resulta en una reducción significativa en los niveles de PCR, IL-6 e IL-1 $\beta$ . Por el contrario, el MTX no tuvo efecto sobre dichos biomarcadores o mediadores inflamatorios, lo que puede explicar la falta de beneficios clínicos en estas poblaciones estables con ECV aterosclerótica<sup>54,25</sup>.

Por último, la colchicina también es una intervención antiinflamatoria con potenciales efectos en la aterosclerosis, dado que parece bloquear la activación del inflammasoma NLRP3 inducida por cristales de colesterol, lo que disminuye la secreción de las citocinas proinflamatorias IL-1 $\beta$  e IL-18<sup>55,26</sup>.

En el estudio COLCOT, el tratamiento con Colchicina 0,5 mg al día, en comparación con placebo durante un período de 2 años entre pacientes con antecedente de enfermedad cor-

ronaria, resultó en una reducción relativa del 23% en el punto final primario del estudio. Aunque el beneficio de la colchicina fue significativo solo para los componentes de revascularización coronaria y ACV, todos los resultados cardiovasculares fueron en la dirección correcta. En contraposición, la colchicina se asoció a mayor incidencia de neumonía y trastornos gastrointestinales<sup>10,27</sup>.

En el reciente congreso de la Sociedad Europea de Cardiología se presentaron los resultados del estudio LoCoDo2 que aleatorizó pacientes con enfermedad coronaria crónica estable a 0,5 mg diarios de colchicina vs. placebo. Luego de un seguimiento promedio de 2,4 años, el punto final primario (muerte CV, IM no fatal, stroke no fatal y revascularización coronaria) disminuyó un 31% (HR 0,69; IC95% 0,57-0,83;  $p < 0,001$ ) en los tratados con colchicina. Así, LoCoDo2 brinda una evidencia suficiente que respalda el uso de colchicina para la prevención secundaria en pacientes que han tenido un SCA o con enfermedad coronaria crónica que continúan en riesgo eventos cardiovasculares a pesar del buen control de la presión arterial y la adecuada reducción de c-LDL.<sup>56</sup> Sin embargo, probablemente se necesitarán más estudios aleatorizados y controlados antes de recomendar el uso generalizado de colchicina en la prevención CV secundaria.<sup>57</sup>

### 2.3.4 Conclusiones

La inflamación juega un rol clave en todos los pasos del proceso aterosclerótico, desde la etapa inicial, en que los leucocitos son reclutados a los sitios de acumulación de colesterol, hasta los eventos tardíos de ruptura de placa y trombosis.

El empleo de las estatinas, fue el paso inicial que permitió evidenciar que la intervención sobre la cascada inflamatoria tendría un futuro muy prometedor.

La evidencia actual de intervenciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras, solo avala el empleo de Colchicina en pacientes de prevención secundaria, pero sin dudas el empleo de anticuerpos monoclonales, o de nuevas líneas de investigación con terapias anticitoquinas, permiten vislumbrar un futuro donde la modulación de la inflamación será una herramienta de peso en el tratamiento de la ECVA.

## CAPÍTULO 3: TRATAMIENTO DEL PACIENTE DISLIPÉMICO

### 3.1 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

#### 3.1.1 ALIMENTACIÓN

Las dietas basadas en un elevado consumo de frutas, vegetales sin almidón, legumbres, nueces y semillas demostraron beneficios cardiovasculares significativos.<sup>58</sup>

Los alimentos con alto contenido de carbohidratos (vegetales feculentos, cereales, panificados, confituras, golosinas y bebidas azucaradas) suelen tener efecto negativo en la alimentación, ya que generan un pico precoz de glucemia, incrementando el riesgo metabólico, predisponiendo a la diabetes y dislipidemias, además que reemplazan en la alimentación habitual a los alimentos cardioprotectores.<sup>59</sup>

Los factores dietéticos además de intervenir en la modulación de las concentraciones y composición de las lipoproteínas, actúan potenciando o evitando la oxidación de las mismas y activando o inhibiendo la agregación plaquetaria y la trombosis.<sup>60</sup>

En la *Tabla 5* podemos observar los efectos de los factores dietéticos en detalle.<sup>61</sup>

**TABLA 5.**  
Reducción de c-LDL conforme el cambio en patrón dietético

| Cambio en patrón dietético                          | Reducción aproximada de c-LDL% |
|---|--------------------------------|
| Ácidos grasos saturados <7% de Valor calórico total | 10                             |
| Colesterol <200mg/dl                                | 5                              |
| Peso corporal -5kg                                  | 5                              |
| Fibra soluble 5 a 10 gr/d                           | 5                              |
| Proteína de soja 25 gr/d                            | 5                              |
| Esteroles vegetales 1 a 3 gr/d                      | 5                              |
| <b>Total</b>  | <b>35%</b>                     |

El **Estudio de los 7 países**<sup>62</sup> demuestra que la presencia de ácidos grasos insaturados en la alimentación, disminuye el riesgo de padecer obstrucciones en las arterias coronarias.

Actualmente se dispone de evidencia validada en relación al papel que tienen determinados nutrientes o alimentos en modular la inflamación (algunos tendrían capacidad antiinflamatoria, otros resultan proinflamatorios). Diversos estudios han demostrado que un mayor consumo de ácidos grasos saturados y ácidos grasos trans se relaciona con un mayor grado de inflamación crónica, en especial en personas con sobrepeso. Se ha observado que los pacientes con una alta ingesta de ácidos grasos trans, presentan concentraciones periféricas superiores de PCRUS, IL-6, sTNFR2, E-selectina, sICAM-1 y sVCAM-1.<sup>63</sup>

Resulta vital reconocer que la alimentación puede utilizarse como estrategia antiinflamatoria, necesitamos para ello conocer los efectos de cada nutriente y la cantidad necesaria para conseguir el efecto buscado, y así lograr un equilibrio entre las diferentes prostaglandinas.

Las prostaglandinas se agrupan en tres series dependiendo del ácido graso del cual proceden:

- Prostaglandinas 1 y 2 provienen de la familia omega-6, se forman a partir de ácido linoleico (AL) y están principalmente en semillas de girasol, de calabaza, frutos secos, semillas de sésamo, soja. El organismo transforma el ácido linoleico en ácido dihomo gamma linolenico (DGLA) y luego en ácido araquidónico (AA)

Las de serie 1 (de origen en ácido linoléico) son antiinflamatorias, en cambio, las tipo 2 son proinflamatorias (de origen en ácido araquidónico).

- Las prostaglandinas serie 3 son antiinflamatorias y provienen de la familia omega-3, siendo el inicial el ácido alfa linoléico (LNA) que abunda en aceite y semillas de lino, chía, frutos secos (principalmente nueces). El LNA se transforma luego en eicosapentanoico (EPA) – que se encuentra en alimentos como pescados azules (salmón, trucha, atún, sardinas) y en algas -.

Existe variada información que sugiere el papel antiinflamatorio de los ácidos grasos de la serie omega-3, principalmente el ácido docosahexaenoico (DHA) y EPA, cuyo efecto se

ha visto en individuos sanos como en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida.<sup>64</sup>

La dosis recomendada de ácidos grasos omega 3 es de 1 gr diario, y podemos obtenerlo con 3 a 4 porciones semanales de pescado.

Además, siguiendo el patrón de dieta mediterránea, podemos incrementar los ácidos grasos monoinsaturados de la dieta incluyendo aceite de oliva extra virgen.<sup>65</sup>

En un estudio de diseño cruzado, se vio que al sustituir el 9 % de los ácidos grasos por saturados o trans, se produce un aumento de las concentraciones periféricas de IL-6 y PCR.<sup>65,66</sup>

Los azúcares simples y los cereales refinados elevan el índice glucémico, y provocan así el aumento de la glucemia postprandial y los niveles de insulina. Esto provoca una hipoglucemia reactiva a las 3 a 4 horas que conduce a la sensación de hambre, así como a una disminución de la oxidación lipídica, favoreciendo probablemente la obesidad. La situación de hiperinsulinemia reduce la disponibilidad de óxido nítrico, aumentando la producción de radicales libres que pueden activar el proceso inflamatorio al modular la Proteína Kinasa C (PKC) y la función del factor de transcripción nuclear kappa B (NF-kB).<sup>65-67</sup>

El exceso de grasa corporal, especialmente a nivel abdominal, provoca elevación de los niveles de compuestos inflamatorios, como la proteína C reactiva (CRP), y provoca una sobrecarga del sistema inmune, ya que el organismo acciona la respuesta inflamatoria contra los adipocitos.<sup>65-68</sup>

El zinc es un elemento clave en la síntesis, almacenamiento y actividad de la insulina, favoreciendo la sensibilidad periférica por fosforilación de los receptores insulínicos. Un reciente metaanálisis<sup>69</sup> mostró beneficio de la suplementación con zinc en el metabolismo lipídico de los pacientes diabéticos tipo 2, tanto en la reducción de TG como de c-LDL.

En relación a la alimentación se debe fomentar una dieta equilibrada que enfatice la ingesta de verduras, frutas, granos integrales, legumbres, fuentes de proteínas saludables (productos lácteos bajos en grasa, aves de corral bajas en grasa (sin piel), pescado / mariscos y nueces) y vegetales no tropicales.

Se debe limitar la ingesta de grasas saturadas, dulces, bebidas azucaradas y carnes rojas. Este patrón dietético debe ajustarse a los requisitos calóricos apropiados, considerando el gasto metabólico basal, la actividad diaria, la actividad física realizada, la necesidad o no de descenso de masa grasa, las preferencias alimentarias personales y culturales y la terapia nutricional para otras afecciones médicas, incluida la diabetes.<sup>70,71</sup>

Siguiendo las directrices podemos resumir las siguientes características del plan de alimentación (*Tabla 6*).<sup>72</sup>

**TABLA 6.**  
Recomendación y nivel de evidencia del plan de alimentación

| RECOMENDACIÓN   | CLASE | NIVEL |
|---|-------|-------|
| Ingesta diaria de vegetales, frutas, legumbres, nueces, granos enteros y pescado. | I     | A     |
| Reemplazo de grasas saturadas por grasas poli y monoinsaturadas                   | II    | A     |
| Reducción de colesterol de la dieta   | II    | A     |
| Reducción de sodio de la dieta  | II    | A     |
| Reducción de carnes procesadas, bebidas azucaradas y carbohidratos refinados      | II    | A     |
| Exclusión de grasas trans de la alimentación                                      | III   | C     |

- Valor calórico total (VCT) ajustado para lograr o mantener peso deseado
- Entre un 50 a 60% de las calorías provistas por H de C
- 15% del VCT de proteínas
- 25 a 30% de VCT de grasas
- Menos del 7% de VCT de grasas saturadas
- Hasta 20% de VCT de monoinsaturadas
- Hasta 10% de VCT de poliinsaturadas
- Menos de 1% de VCT de ac grasos trans
- Menos de 200mg de colesterol
- Relación poliinsaturados / saturados 1 a 2
- Vitaminas cubrir RDA
- Fibra soluble de 10 a 25 gr / día
- Proteínas de soja de 25 a 50 grs / día
- $\omega$  6 /  $\omega$  3 ideal de 5 a 1

### 3.1.2 ACTIVIDAD FÍSICA

El ejercicio aeróbico de moderada intensidad ejerce efectos en el perfil lipídico, incrementando la fracción c-HDL (carácter cardioprotector). Las modificaciones beneficiosas de los lípidos sanguíneos incluyen descensos del colesterol total, c-LDL y triglicéridos, e incrementos de la fracción c-HDL, subfracciones c-HDL2 y c-HDL3 y apo A-I. El incremento del c-HDL es especialmente significativo en varones y el descenso de los triglicéridos tiene una respuesta similar en ambos sexos.<sup>73</sup>

El entrenamiento regular con ejercicio representa una estrategia potente para aumentar la sensibilidad periférica a la insulina y reducir la insulinemia posprandial. Edinbrough RM y col publicaron en una población de pacientes con sobrepeso u obesidad, como el ejercicio físico aeróbico realizado en estado de ayunas evidenció una mayor utilización de lípidos como fuente energética con incremento en la sensibilidad a la insulina por encima de incorporar nutrientes previo al ejercicio.<sup>74</sup>

El entrenamiento de moderada a alta intensidad tanto continuo como intermitente<sup>75</sup> han demostrado un impacto directo en mejorar el perfil lipídico tanto por reducción del c-LDL (hasta 17%) como incremento del c-HDL (hasta un 12%) (Tabla 7).<sup>76,77</sup>

El entrenamiento físico supervisado durante 12 meses en adultos mayores con múltiples comorbilidades también ha demostrado reducir las prescripciones farmacológicas ( en salud mental, cardiovasculares, diabetes e hipolipemiantes) con una consiguiente reducción significativa de costos que superó los US\$ 38000/ año por paciente.<sup>78</sup>

En 2015 Coll-Risco y col<sup>79</sup> y luego otros autores<sup>80,81</sup> publican trabajos evidenciando que la combinación de trabajo aeróbico intervalado con entrenamiento de fuerza tenía mejores resultados en composición corporal, perfil lipídico, glucídico y capacidad aeróbica.

**TABLA 7.**

Recomendación y nivel de evidencia de la actividad física.

| RECOMENDACIÓN   | CLASE | NIVEL |
|---|-------|-------|
| Se recomienda un plan de entrenamiento combinado: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ejercicios aeróbicos de al menos 150' semanales de intensidad moderada o 75' semanales de alta intensidad.</li> <li>• ejercicios de fuerza de al menos 2 estímulos semanales.</li> </ul> | I     | B     |
| Se recomienda cualquier actividad física por encima de la basal para salir del sedentarismo y reducir el riesgo cardiovascular.   | I     | B     |

### 3.1.3. NUTRACEUTICOS

#### NUTRACEUTICOS Y ALIMENTOS FUNCIONALES

El concepto de “nutracéutico” nos habla de un alimento con funciones benéficas para la salud. Procedentes del universo natural, estos nutraceuticos son agregados por la industria alimentaria en los alimentos que fabrica.

Se obtienen así los “alimentos funcionales” que es aquel capaz de producir demostrados efectos metabólicos o fisiológicos, útiles en el mantenimiento de una buena salud física y mental, en la reducción del riesgo de enfermedades crónico-degenerativas, además de sus funciones nutricionales básicas”.<sup>83</sup>

Así, un alimento al que se ha añadido o quitado un componente (mediante medios tecnológicos o biológicos) o en el que se ha modificado la biodisponibilidad de uno o más de ellos.<sup>84,85</sup>

Un compuesto nutraceutico se puede definir como un suplemento dietético, presentado en una matriz no alimenticia (píldoras, cápsulas, polvo, etc.), de una sustancia natural bioactiva concentrada, presente usualmente en los alimentos y que, tomada en dosis superior a la existente en esos alimentos tiene un efecto favorable sobre la salud mayor que el que podría tener el alimento normal.<sup>86,87</sup>

Los que modifican favorablemente el perfil lipídico por su riqueza en compuestos bioactivos del tipo de la fibra soluble, esteroides vegetales (fitoesteroides) y AGw-3. Por el reconocido efecto hipocolesterolemiantes de su consumo frecuente, hay que destacar también unos alimentos naturales que contienen a la vez varios de los nutrientes mencionados, los frutos secos<sup>65,89</sup>.

Entre los alimentos naturales o enriquecidos con estas sustancias, los frutos secos y los nutraceuticos enriquecidos en fibra soluble o fitoesteroides tienen un efecto reductor del colesterol que está avalado por un cuerpo de evidencia científica abundante y la utilidad de los alimentos funcionales y nutraceuticos en el tratamiento de las dislipemias es consistente.

### 3.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

#### 3.2.1 ESTATINAS

##### A) Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de las estatinas está asociado a la inhibición de la síntesis de colesterol limitando la acción de la enzima limitante en este proceso (HMG-CoA- reductasa). La reducción de la síntesis intracelular incrementa la expresión de receptores de LDL (RLDL) y aumenta la captación del colesterol circulante reduciendo así los valores plasmáticos de c-LDLy otras lipoproteínas que contienen Apo-B (incluidas partículas ricas en triglicéridos -TG-).

##### B) Efectos sobre las lipoproteínas

###### c-LDL

De acuerdo a la intensidad en este descenso se clasifica a las estatinas en:

- **Alta intensidad:** aquellas que reducen los valores de c-LDL en 50%

(Atorvastatina 40 y 80 mg - Rosuvastatina 20 y 40 mg )

- **Moderada intensidad:** obtienen un descenso de c-LDL entre un 30 y 50%

(Atorvastatina 10 y 20 mg – Rosuvastatina 5 y 10 mg – Simvastatina 20 y 40 – Fluvastatina 80 mg - Pitavastatina 1 a 4 mg - Pravastatina 40-80 mg)

- **Baja intensidad:** descensos inferiores a 30% de LDLc (dosis menores de las mencionadas previamente).

Hay que aclarar que puede haber respuesta individual a di-

versas dosis de estatinas que responde a diversidad genética, tanto en eficacia como en la presentación de efectos adversos, los cuales también se incrementan en función de la dosis, acuñando el concepto “máxima dosis de estatinas tolerada”.

### TG

Pueden disminuir entre un 10 y 20% de los niveles de TG, y cuanto más elevado sea el nivel basal de TG mayor será el descenso.

El mecanismo de acción para la reducción de TG no se encuentra muy establecido, pero puede estar relacionado con el incremento de captación de c-VLDL por parte del hepatocito así como una caída en la tasa de producción de VLDL.<sup>90,1</sup>

### Lp(a)

En reciente metaanálisis se observó que el uso de estatinas incrementa los niveles de Lp(a) entre un 10 y un 20% de los niveles pre tratamiento.<sup>91,2</sup>

### C) Efectos sobre morbimortalidad:

La evidencia disponible demuestra que los beneficios de las estatinas son un efecto de clase y guiado por las reducciones absolutas de c-LDL.

Cada 39 mg (1 mmol/L) de reducción de c-LDL (mediante régimen de estatinas vs control o más versus menos intensidad en estatinas) se reducen un 20% los Eventos Cardiovasculares Mayores (Muerte Cardiovascular, IAM, ACV o revascularización) y un 10% la mortalidad total en 5 años, de acuerdo a lo demostrado en el meta-análisis del **CTT** (*Cholesterol Treatment Trialist*)<sup>92,3</sup> que incluyó >170.000 pacientes de 26 estudios randomizados. Estos beneficios se mantuvieron en subgrupos y la reducción de riesgo absoluto fue proporcional al riesgo basal. Este documento muestra que la mitad de los beneficios se obtuvieron el primer año de tratamiento, pero en otra revisión del estudio **WOSCOPS** 20 años después se vio que los pacientes que habían recibido estatinas tenía un efecto residual con un beneficio en mortalidad por todas las causas del 18%. También los adultos mayores de 75 años obtienen beneficios del tratamiento con estatinas (como se discutirá en capítulo correspondiente).<sup>93,4</sup>

Los grupos de pacientes donde las estatinas no se han mostrado efectivas hasta el momento son: Insuficiencia cardíaca<sup>5</sup> y pacientes en hemodiálisis.<sup>94,95,6</sup>

Las revisiones también muestran que no existe incremento de riesgos serios (mortalidad, cáncer, deterioro cognitivo) por el uso de estatinas, abogando un perfil de beneficios/riesgos muy conveniente.

Basado en lo previamente descrito y al momento de indicar estatinas se debe valorar una serie de ítems que podemos considerar generales

- Meta búsqueda de acuerdo al riesgo CV establecido para el paciente

- Elección de la estatina basada en intensidad

Se deben sumar a estas cuestiones generales factores individuales del paciente: respuesta terapéutica (variable) aparición de efectos secundarios, medicación concomitante (interacciones, números de comprimidos) y costos.

### D) Efectos secundarios

Las estatinas difieren en características farmacocinéticas y farmacodinámicas, con una biodisponibilidad plasmática en

general baja debido al metabolismo de primer paso por el hígado mediado por Citocromo P450 (a excepción de Rosuvastatina, Pita y Pravastatina).

Si bien se encuentran reportados efectos adversos existe información errónea generalizada acerca de eventos adversos potenciales, a continuación describiremos un extracto de las últimas publicaciones en este aspecto.<sup>96,7</sup>

### E) Efectos Adversos.

#### 1. Efectos adversos musculares

La miopatía es el efecto adverso clínicamente más relevante de este grupo de drogas. La manifestación más frecuente descrita es el dolor y sensibilidad muscular (**Mialgias**) que se reporta en 10-15% de las personas que reciben este tratamiento y en la actualidad se conoce bajo el nombre de “Síntomas musculares asociados a estatinas - SAMS” donde existe dolor muscular sin elevación enzimática o pérdida funcional mayor.<sup>97,8</sup>

La **rabdomiolisis** es la manifestación más severa aunque menos frecuente (1-3 casos/100.000 pacientes/año) y se caracteriza por dolor muscular severo, necrosis muscular, mioglobulinuria (que puede llevar a insuficiencia renal aguda y muerte). Los niveles de CPK deben incrementarse > 10 veces el Límite superior normal y se han visto elevaciones de >40 veces.<sup>98,9</sup>

Los datos mencionados se refieren a estudios observacionales abiertos y estudios randomizados doble ciego. En estos últimos se ha observado una tasa de efectos musculares muy similares entre el grupo que recibía la estatina y el grupo control, considerando un probable efecto “*nocebo*” (expectativa negativa de recibir ese tratamiento).<sup>99</sup>

Para intentar identificar que los síntomas estén realmente asociados a las estatinas (debido a que no existe una metodología estandarizada y objetiva que permitan medir la mialgia) se han diseñado diversos scores clínicos para evitar el efecto nocivo (ver Tabla) Score clínico para síntomas asociados a estatinas.<sup>100,11</sup>

Los SAMS comprometen grandes grupos musculares, en general proximales, simétricos, con inicio dentro de las 4 semanas de introducción de la estatina y desaparición rápida (dentro de las 2 semanas de la suspensión) y reaparición al reiniciar estatinas.<sup>101,12</sup>

Existen una serie de factores que favorecen la aparición de SAMS y que son altas dosis de estatinas, edad avanzada, sexo femenino, bajo peso, hipotiroidismo no tratado, diabetes, insuficiencia renal y hepática, alcoholismo, interacción con drogas como fibratos (particularmente con Gemfibrozil, no así con Fenofibrato o ácido Fenofibrato), antipsicóticos, Amiodarona, Verapamilo, Ciclosporina.<sup>101,12</sup>

La mayoría de los consensos internacionales y locales sugieren solicitar un valor basal de CPK previo al inicio a estatinas y solo repetir en caso de aparición de síntomas sospechosos.

Si el paciente presenta síntomas se recomienda descartar otras causas de mialgias, no realizar actividad física el día previo a la medición de CPK, reducir la dosis de la estatina o cambiar y re-evaluar en 2 a 4 semanas. Si el incremento de CPK es > a 4 veces, debe suspenderse la estatina y revalorar en 4-6 semanas. Además otra posibilidad es rotar a una estatina hidrofílica (rosuvastatina o pravastatina) que tienen menor penetración a nivel muscular.

Si los síntomas persisten al retirar la estatina es probable que se deban a otra causa y por lo tanto es válido reintentar. El uso

de una estatina alternativa o la misma en dosis más bajas, o días alternos de tomas es otra herramienta a implementar.

## 2. Elevación de enzimas hepáticas

En 0,5 al 2% de los pacientes pueden ocurrir leves incrementos de transaminasas (sobre todo en aquellos que reciben altas dosis de potentes estatinas), las cuales no están asociadas a verdadera hepatotoxicidad ni cambios en la función hepática.<sup>102,13</sup> Para alcanzar relevancia clínica la elevación debe ser tres veces superior al valor normal y repetirse en dos determinaciones. Debido a que la progresión a falla hepática es excesivamente rara no está sugerido el seguimiento a largo plazo con transaminasas en el tratamiento con estatinas.<sup>103-105,14,15,16</sup>

## 3. Incremento del riesgo de nuevo inicio de diabetes

Los pacientes bajo tratamiento con estatinas tienen riesgo de desarrollar diabetes lo cual parece ser un efecto asociado a la dosis del fármaco, de acuerdo a lo demostrado en varios estudios.<sup>106,17</sup>

El número estimado para desarrollar un caso de diabetes se ha estimado en 255 personas en 4 años de tratamiento un caso adicional de diabetes por 1000 pacientes por año de exposición, aunque en contrapartida se previenen 5 primeros eventos cardiovasculares mayores.

El riesgo es más alto con estatinas más potentes en las dosis más altas y en pacientes añosos sobre todo si se suman otros factores de riesgo para el desarrollo de diabetes como sobrepeso/obesidad y en mujeres.<sup>107,18</sup>

El análisis global de riesgos/beneficios justifica el uso de estatinas en pacientes de alto riesgo debido a reducción absoluta de ECV a costa de un pequeño número en el incremento de diabetes.<sup>107,108,19</sup>

## 4. Incremento del riesgo de ACV Hemorrágico

En estudios observacionales y en el meta análisis del CTT se demostró que existe un incremento de 21% de ACV hemorrágico por cada mmol/L de reducción en el colesterol total (CT)<sup>92,3</sup>. Sin embargo, otro meta-análisis que incluyó 248.391 pacientes no encontró incremento significativo de hemorragia intracerebral basado en datos de estudios controlados randomizados (RR 1,1, IC 95% 0.86-1.41), estudios de corte (RR 0,94) y estudios de casos-control (RR 0,6)<sup>109,21</sup>. Otro meta análisis de estos pacientes no encontró asociación entre el riesgo de hemorragia cerebral y la magnitud de la reducción de LDL<sup>22</sup>, igual que en el estudio **FOURIER** donde se obtuvieron niveles muy bajos de LDL.<sup>110,111,23</sup>

Cabe aclarar, que el beneficio en otros tipos de ACV (sobre todo los isquémicos) no deben confundirse con este grupo distinto de riesgo.

## 5. Efectos sobre la función renal

Más estudiada en Rosuvastatina, pero similar para otras estatinas, y con un perfil dosis dependiente, puede presentarse proteinuria transitoria aparentemente por reducción de absorción tubular, sin afectar el clearance de creatinina.<sup>112,113,24,25</sup>

Un meta análisis reciente indica que el tratamiento con estatinas reduce el riesgo CV en pacientes con insuficiencia renal crónica, especialmente enfermedad leve. No hay beneficios claros en diálisis.

## 6. Deterioro cognitivo

Estudios epidemiológicos han documentado una asociación entre niveles altos de colesterol e incremento en el riesgo de enfermedad de Alzheimer, llegando a sugerir que el tratamiento con estatinas podría mejorar la función vascular y reducir la incidencia de demencia<sup>114</sup>. Por otro lado, se ha sugerido que la reducción en los niveles de colesterol con terapia estatinica puede ser potencialmente detrimental para la función cognitiva, pero esta mirada es cuestionable debido a la presencia de la barrera hematoencefálica y a que el cerebro es autosuficiente en la síntesis endógena de colesterol.<sup>115,27</sup>

Un metaanálisis de más de 46000 pacientes de 25 estudios randomizados (23 con test cognitivos) no identificaron ningún efecto negativo significativo de estatinas en función cognitiva, tanto para sujetos normales como aquellos con enfermedad de Alzheimer.<sup>116,28</sup>

Tampoco en estudios con estatinas asociadas a ezetimibe (**IMPROVEIT**) o iPCSK9 (Evolocumab -**FOURIER**-) niveles muy bajos de cLDL (menos de 20 o 30 mg/dL) no se asociaron con alteraciones neurocognitivas.<sup>117,118,29,30</sup>

En el estudio **EBBINHAUS** (*Evaluating PCSK9 Binding antiBody Influence on coGnitiveHeAlth in high cardiovascular risk Subjects*) se evaluaron los efectos de muy bajos niveles de LDL (11 a 17 mg/dL) adicionando evolocumab a dosis intermedias a altas de estatinas en el **FOURIER** y no se observaron cambios en la función cognitiva durante el estudio.<sup>111,23</sup>

Además estudios de randomización mendeliana que soportan el hallazgo de bajos niveles de cLDL, debido a iPCSK9 y variantes miméticas de HMGCR, PCSK9 y estatinas no tuvieron un efecto causal sobre el riesgo de enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, cualquier demencia o enfermedad de Parkinson.<sup>119,31</sup>

## 7. Cataratas

Una potencial preocupación ha surgido en relación a si el efecto del tratamiento con estatinas puede incrementar el riesgo de desarrollar cataratas, debido a datos de estudios observacionales y de intervención donde se observó un incremento de hasta un 9% de riesgo de cataratas en la rama estatinas. Por otro lado otros estudios demostraron ser neutros en este aspecto.

Un subsecuente meta-análisis de 313.200 pacientes (6 estudios de caso/control (seguimiento 5 años) y 5 estudios randomizados con seguimiento a 0.9-5.4 años) no mostraron asociación entre uso de estatinas y desarrollo de cataratas.<sup>120,32</sup>

Mecanicamente, se ha sugerido que los efectos antioxidantes y anti-inflamatorios podrían enlentecer el desarrollo de cataratas, aunque se necesita un estudio para demostrarlo.<sup>121,33</sup>

## E) Interacciones Farmacológicas

Todas las estatinas, a excepción de Rosuvastatina, Pravastatina y Pitavastatina, son metabolizadas fundamentalmente en el hígado vía Citocromo P (en diferentes isoenzimas las cuales comparten vía metabólica con otros fármacos y pueden interferir en el metabolismo de estatinas (*Tabla 8*).

La combinación de estatinas con Gemfibrozil (pero no con otros fibratos) incrementa el riesgo de miopatía y su uso debe evitarse.

**TABLA 8.**  
Fármacos que interfieren con el metabolismo de las estatinas.

| Agentes Anti-infecciosos | Cardiovasculares | Otros          |
|--------------------------|------------------|----------------|
| Itraconazol              | Amiodarona       | Jugo de pomelo |
| Tetraconazol             | Verapamilo       | Gemfibrozil    |
| Posaconazol              | Diltiazem        | Ciclosporina   |
| Eritromicina             | Amlodipina       | Danazol        |
| Claritromicina           | Ranolazina       | Nefazodona     |
| Telitromicina            |                  |                |
| INH Proteasas HIV        |                  |                |

### 3.2.2 EZETIMIBE

Actúa inhibiendo a nivel intestinal la captación de colesterol a través de la proteína Niemann-Pick C1 Like1. Esto se traduce en un aumento de los RLDL a nivel hepático, logrando entre un 15 y un 20% de reducción del cLDL. El Ezetimibe es seguro para su utilización a partir de los 10 años.<sup>122</sup>

La eficacia de ezetimibe en asociación con simvastatina fue evaluada en personas con estenosis aórtica en el estudio **SEAS** (*Simvastatina y Ezetimibe en Estenosis Aórtica*) y en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en el estudio **SHARP** (*Study of Heart and Renal Protection*)<sup>123,2</sup>, en ambos se demostró una reducción de los Eventos CV en la rama simvastatina mas ezetimibe versus placebo.

Luego los 18144 pacientes incluidos en el estudio **IMPROVE-IT** (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*)<sup>124,3</sup> donde se agregó ezetimibe a 40 mg de simvastatina en pacientes después de un síndrome coronario agudo vs simvastatina monoterapia logró reducir el c-LDL 55 mg vs 70 mg (respectivamente) con una reducción significativa de eventos cardiovasculares en la rama combinada (32 vs 34.7% p=0.016). Esto sienta las bases para proponer a ezetimibe como un segundo escalón en búsqueda de metas terapéuticas más bajas en pacientes de alto y muy alto riesgo.

### 3.2.3 INHIBIDORES DE PCSK9

La PCSK9 es una serino-proteasa secretada fundamentalmente por el hígado, que regula a este nivel la degradación del RLDL. Por lo tanto, a mayor nivel de PCSK9, menor nivel de RLDL y mayor cLDL circulante.<sup>23,125</sup>

El desarrollo de anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 ha posibilitado disminuir los niveles circulantes con el consiguiente incremento en el número de RLDL y en consecuencia en la disminución de los niveles de cLDL. Estos disminuyen en un promedio del 50-70% y la Lp(a) entre un 20-30%.

Dos compuestos se encuentran aprobados en distintas partes del mundo Alirocumab y Evolocumab y se aplican de manera subcutánea. El primero en una dosis de 75 o 150 mg, cada 2 semanas, mientras que Evolocumab se utiliza en una dosis de 140 mg, cada 2 semanas o 420 mg, cada 4 semanas. El perfil de seguridad de estos compuestos ha sido evaluado en distintos estudios, no habiendo a la fecha reportes de efectos adversos severos en los pacientes tratados.<sup>24,126</sup>

En los estudios de eventos con estas drogas (**FOURIER** y

**ODISSEY Outcomes**) las mismas fueron usadas en dos grupos, adicionadas al tratamiento con estatinas de moderada o alta intensidad, o en los sujetos intolerantes a estatinas.

En un número de 27564 participantes con enfermedad cardiovascular randomizados en el ensayo **FOURIER** y casi 19000 pacientes en **ODISSEY**, el tratamiento con Evolocumab y Alirocumab, respectivamente, agregado a una estatina redujo c-LDL 53,4 mg / dl hasta un nivel medio de LDL-C de 30 mg / dl y la incidencia de enfermedades cardiovasculares muerte, IAM o ACV en un 20% durante una mediana de 2,2 años de seguimiento.

Los cuestionamientos principales con este grupo de fármacos se encuentran relacionados al costo muy elevado de los mismos. Su uso debe considerarse en pacientes particulares cuando presentan eventos cardiovasculares recurrentes y los objetivos en c-LDL no fueran logrados con estatinas a máximas dosis y el agregado de ezetimibe; en pacientes con Hipercolesterolemia Familiar homocigota e intolerantes verdaderos a estatinas con eventos cardiovasculares.

### 3.2.4 FIBRATOS

Los fibratos son agonistas del receptor activado por proliferador de peroxisoma (PPAR- $\alpha$ ), y actúan a través de factores de transcripción que regulan, entre otros cosas, varios pasos en el metabolismo de lípidos y lipoproteínas, reduciendo los niveles de TG en ayunas, así como los TG postprandiales y el remanente de lipoproteínas ricas en TG (LRT).

Impactan con una reducción del 50% en los niveles de TG y menor al 20% en LDL (aunque aumentan las partículas de c-LDL pequeño y denso más aterogénico) y aumentan el c-HDL en menos de un 20%. La magnitud de estos efectos es dependiente del nivel basal de lípidos.<sup>127</sup>

Seis estudios evaluaron los efectos de fibratos en morbimortalidad cardiovascular de los cuales solo **ACCORD** (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) se adicionó a estatinas. No se reportaron beneficios en dos metaanálisis.<sup>128,129,2,3</sup>

Los resultados de otros meta análisis sugieren que pacientes con niveles muy elevados de TG y c-HDL bajo los fibratos reducen los eventos CV pero no disminuyen la muerte CV o muerte total.<sup>130-132</sup>

Pemafibrato es un nuevo modularador selectivo de PPAR- $\alpha$ , con eficacia marcada en la reducción de LRT. El estudio **PRO-MINENT** valorará la reducción de eventos CV mediante la reducción de TG en 10.000 pacientes con DM de alto riesgo que tienen niveles elevados de TG y bajos de c-HDL.<sup>133</sup>

Hasta aquí los beneficios de fibratos en eventos CV son mucho menos robustos que los de estatinas y se requieren nuevos estudios para mayor confirmación.

### 3.2.5 RESINAS INTERCAMBIO

Colestiramina, Colestipol y el sintético Colesevelam (disponible en algunos países), son drogas que actúan previniendo la recaptación entero-hepática de sales biliares en la luz intestinal; finalmente la depresión de las sales biliares a nivel hepático desencadena incremento en la producción hepática de colesterol y un incremento en la expresión del RLDL (con el objeto de obtener colesterol de la circulación para producir mas sales biliares) con el consiguiente descenso de los niveles del cLDL.<sup>145</sup> Estas drogas no se absorben pudiendo usarse en etapas tempranas de la vida (sobre todo niños con HF). Las resinas de intercambio logran un descenso del cLDL de

entre el 18 y 25%. c-HDL no se modifica pero los TG pueden incrementarse.

En estudios clínicos previos al advenimiento de las estatinas<sup>1-2</sup> demostraron reducir eventos CV en función del grado de la caída de c-LDL.<sup>146,147</sup>

Los efectos secundarios, por lejos los más frecuentes gastrointestinales (flatulencias, constipación, náuseas, dispepsia) han sido una de las causas limitantes para su uso en la práctica cotidiana. También se observó la disminución de la absorción de vitaminas liposolubles y la elevación de los niveles plasmáticos de TG.

### 3.2.6 MIPOMERSEN

Este compuesto está aprobado para el tratamiento de HFHo. Utiliza tecnología de oligonucleótidos anti-sentido (antisense) sobre el ácido ribonucleico (ARN) mensajero que codifica para la ApoB. Por lo tanto, se bloquea la transcripción de ARN mensajero para finalmente disminuir la síntesis de ApoB. A nivel hepático esto provoca disminución de la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que llevará finalmente a la disminución del cLDL. El descenso sobre el cLDL es de aproximadamente 25-37% y sobre Lp(a) 20-30%.<sup>25, 148</sup>

Mipomersen se aplica en forma subcutánea (200 mg.) una vez a la semana.

El efecto adverso más común son las relaciones en el sitio de inyección y los síntomas similares a la gripe; también se describen aumento en los niveles de enzimas hepáticas y acumulo graso a nivel hepático (efecto adverso más importante).

### 3.2.7 LOMITAPIDE

Es un inhibidor de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos (MTP), que actúa transfiriendo triglicéridos para la producción de cVLDL, con el resultado final de la disminución en los niveles del cLDL. Lomitapide logra disminuir los niveles de cLDL entre 40-50%, siendo el efecto adverso más severo el incremento de grasa a nivel hepático y la consiguiente elevación de transaminasas.<sup>26, 149</sup>

### 3.2.8 ÁCIDO BEMPEDOICO

El ácido bempedoico es un fármaco que actúa simultáneamente sobre 2 enzimas hepáticas, reduciendo la producción de ácidos grasos e incrementando la oxidación beta de los ácidos grasos saturados, lo que implica inhibir la vía del mevalonato en un punto más proximal al lugar de acción de las estatinas, con descensos moderados en el cLDL, lipoproteína (a) y PCR.<sup>1,150</sup> Dado que el factor necesario para la conversión del profármaco en la forma activa no se expresa en el músculo, haría que el fármaco este particularmente indicado en quienes no toleran las estatinas.<sup>151</sup> En los pacientes diabéticos y sin diabetes, este agente redujo el cLDL un 30-40% y la PCR, un 40%.<sup>3,152</sup> Fue aprobada en dosis de 60-120-180 y 240 mgrs.<sup>4,153</sup> Actualmente se encuentra en curso el estudio **CLEAR Outcomes** que evalúa eventos cardiovasculares mayores en pacientes de alto riesgo comparando esta droga con placebo.<sup>154</sup>

### 3.2.9 Aféresis de Lipoproteínas

La aféresis de lipoproteínas es una técnica de remoción extracorpórea de lipoproteínas que contengan ApoB. Las diferentes técnicas logran disminuir el cLDL entre 50-70% y hasta un 50% de Lp(a). Los efectos adversos más frecuentes son las reacciones alérgicas, hipotensión y dolor abdominal. Las sesiones se

realizan semanalmente o cada 2 semanas, siendo el costo y la accesibilidad dos importantes limitantes de esta técnica.<sup>27,155</sup>

### 3.2.10 Inhibidores CETP

Inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) bloquean el intercambio de ésteres de colesterol de HDL a apo B-100 y triglicéridos de apo B-100 a HDL en la sangre, produciendo aumentos en el colesterol HDL, junto con reducciones en lipoproteínas no HDL.

Cuatro de estos inhibidores CETP fueron evaluados en ensayos clínicos. Algunos como **Torcetrapid** mostró exceso de riesgo en eventos CV y mortalidad por todas las causas.<sup>(\*)</sup> **Dalcetrapib**<sup>(\*)</sup> aumentó el colesterol HDL en alrededor del 30% y **Evacetrapib** en más del 100% y redujo el colesterol LDL en un 31% pero no hubo beneficio neto que justifique su uso.<sup>(\*)</sup> El ensayo **REVEAL**<sup>(\*)</sup> con **Anacetrapib** fue el más grande y más largo de estos ensayos (30 499 pacientes, con 3443 eventos cardiovasculares registrados durante 50 meses de seguimiento) donde se observó una elevación superior al 100% en c-HDL la cual no fue tomada como objetivo primario ya que se basó el mismo en cLDL.

Durante el ensayo, los investigadores descubrieron que el uso de la fórmula de Friedewald sobrestimó la verdadera reducción del c-LDL. La reducción del riesgo fue modesta al 9%, pero fue directamente proporcional a la reducción absoluta del c-LDL o apo B-100. El desarrollo de anacetrapib no continuó.

Por lo tanto esta y otras guías no recomiendan el uso de los inhibidores de la CETP.

### 3.2.11 NUEVAS TERAPIAS

#### Inclisiran

Es un nucleótido antisentido sintético que interfiere en la transcripción ARN a nivel hepático disminuyendo la producción de PCSK9, permitiendo mayor disponibilidad de receptores de c-LDL y provocando por lo tanto una reducción marcada en los niveles del mismo.<sup>1, (\*)</sup>

Inicialmente esta droga fue testeada en fase 2 en el estudio **ORION** (doble ciego, controlado con placebo) para evaluar dosis ascendentes múltiples de inclisiran por vía subcutánea (dosis única de placebo o 200, 300 o 500 mg de inclisiran, o placebo contra 100, 200 o 300 mg de inclisiran en dos dosis) en los días 1 y 90. La mayor reducción en los niveles de c-LDL se logró con el régimen de dos dosis de 300 mg de inclisiran y el 48% de los pacientes que recibieron ese régimen tenían un nivel de c-LDL <50 mg / dL en el día 180.<sup>2</sup>

Luego en Fase III de investigación, pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ensayo **ORION-10**) y pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica o riesgo de enfermedad equivalente (ensayo **ORION-11**) que tenían niveles de c-LDL elevado a pesar de recibir tratamiento con estatinas a la dosis máxima tolerada, fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir inclisiran (284 mg) o placebo administrado por inyección subcutánea el día 1, en el día 90 y luego cada 6 meses durante un período de 540 días. Se obtuvieron en promedio reducciones de 50% de c-LDL en ambos estudios con significancia estadística con p<0.0001.<sup>3, (\*)</sup>

Es una promisoriosa terapia que muestra leves efectos secundarios asociados al sitio de inyección pero que aun espera de los resultados de estudios en curso relacionados con eventos CV para determinar su indicación clínica.

## CAPITULO 4: MANEJO LIPÍDICO EN POBLACIONES ESPECIALES

### 4.1 HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

#### Introducción

La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es un trastorno de origen genético autosómico co-dominante caracterizado por presentar elevados niveles de cLDL desde temprana edad y en consecuencia un incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) prematura.<sup>1, (\*)</sup> Es una entidad subdiagnosticada y como consecuencia sub-tratada

La HF está causada por variantes genéticas en el RLDL en más de 90% de los casos, habiéndose reportados alrededor de 2000 variantes en el RLDL; en segundo lugar, como causa de HF se encuentran las variantes en gen de la apolipoproteína B (APOB) fundamentalmente en la mutación ARG3500Gln y por último variantes en el gen que codifica PCSK9.

Se describen dos formas de HF; la heterocigota (HFhe), forma más frecuente donde sólo un alelo se encuentra alterado y la forma homocigota (HFho) que presenta dos alelos mutados.<sup>(\*) (\*) (\*)</sup>

La prevalencia de la HFhe está entre 1/250-350 mientras que la prevalencia de la forma homocigota es de 1/600.000. Hay que destacar que <1% de estos pacientes han sido diagnosticados en el mundo (exceptuando Holanda, Reino Unido, España, Noruega e Islandia que poseen programas hace décadas para la detección y seguimiento de los pacientes con HF.<sup>5, (\*)</sup>

El tratamiento requiere de la combinación de estrategias, siendo las estatinas de alta potencia y en altas dosis la base del manejo terapéutico. El ezetimibe se adiciona comúnmente a las estatinas para el manejo de los pacientes con HF. Los inhibidores de la PCSK9 (iPCSK9), surgen como un tratamiento específico para este grupo de pacientes de alto riesgo cardiovascular. Finalmente, la aféresis de cLDL se utiliza principalmente en los casos de HFho y aquellos casos de HFhe severos, con progresión de enfermedad a pesar de las medidas previamente descriptas.<sup>6, (\*)</sup>

#### Características clínicas

Los pacientes afectados por HFhe característicamente desarrollan ECVA antes de los 55 años en los hombres y antes de los 60 años en mujeres. Los pacientes con la forma homocigota, clásicamente desarrollan manifestaciones CV, incluso muerte antes de los 20 años. La afectación de la raíz valvular aórtica es otra de las manifestaciones típicas de la HF.<sup>7, (\*)</sup>

Los xantomas tendinosos (tendón Aquiles, superficie extensoras de manos y pies, codos y rodillas) son lesiones circunscritas y localizadas a nivel del tejido conectivo de la piel, tendones o fascias. Otros tipos de xantomas son los xantelasmas, clásicamente periorbitarios y menos frecuentemente se pueden observar xantomas tuberosos, palmares y eruptivos.<sup>8, (\*)</sup>

El arco corneal se refiere al depósito de ésteres de colesterol en el estroma de la córnea, formando posteriormente un arco periférico. En pacientes menores de 45-50 años, debe hacer sospechar de HF.<sup>9, (\*)</sup>

#### Características bioquímicas

La HFhe debe ser sospechada en base a valores de cLDL > a 190 mg/dL en un adulto. Se deben descartar causas secundarias de aumento del cLDL, como la enfermedad renal crónica,

síndrome nefrótico, hipotiroidismo, colestasis y fármacos que aumenten los niveles de cLDL. Los valores de corte para la sospecha de HF en niños y adolescentes son más bajos (entre 130 mg/dL a 160 mg/dL).<sup>10, (\*)</sup>

#### Estrategias de diagnóstico en base a criterios clínicos

Existen múltiples criterios clínicos establecidos para el diagnóstico de la HF; los criterios de la Clínica de Lípidos Holandesa **DLCNC** (*DUTCH Lipid Clinic Network Criteria*)<sup>(\*)</sup> utiliza un sistema de puntaje en base a la historia familiar y personal, examen físico, valor de cLDL y, como opcional, el análisis de ácido desoxirribonucleico (ADN). Un resultado de > 5 puntos indica un diagnóstico "probable" de HF y un valor > 8 hace el diagnóstico de caso "definitivo" de HFhe. Este método de diagnóstico es de aplicación exclusiva en adultos.<sup>11, (\*)</sup>

Los criterios **SIMON-BROOME**, pueden utilizarse tanto en niños como en adultos<sup>(\*)</sup> y el sistema **MEDPED** utiliza los niveles de cLDL y la historia familiar de ECVA.<sup>13, (\*)</sup>

La Asociación Americana del Corazón (**AHA**) clasifica a pacientes con HFhe como aquellos con presencia de historia familiar prematura de ECVA o test genético positivo para HF más elevación del cLDL > 190 mg/dL en adultos o > 160 mg/dL en niños.<sup>14, (\*)</sup>

Un valor de cLDL > 400 mg/dL y uno o ambos padres con diagnóstico de HF o test genético positivo para HF, considera el diagnóstico de HFho. La presencia de cLDL > 560 mg/dL o > a 400 mg/dL más afectación de la válvula aórtica o xantomas en < de 20 años, también califica a estos pacientes como portadores de la forma homocigota.<sup>142</sup>

#### Estrategias de diagnóstico en base a estudios genéticos

La HF es la enfermedad monogénica más frecuente y la característica de ser autosómica dominante.

Si el test genético se encuentra disponible, se debe ofrecer a los pacientes con sospecha de HF o con diagnóstico en base a criterios clínicos.

Luego de la detección genética se realiza un rastreo en cada genética, ofrece a familiares la posibilidad de un diagnóstico de certeza

Entre el 10% al 40% de los pacientes detectados por criterios clínicos, no presentan variación genética o mutación en los estudios genéticos. Esto se debe a que no son pacientes con una enfermedad monogénica o presentan mutaciones en genes desconocidos o regiones aún no exploradas por los métodos de detección genética disponibles.<sup>16, (\*)</sup>

#### Valoración del riesgo del paciente con HF

Por definición todos los pacientes con HF se consideran pacientes de alto riesgo CV. Deberán ser evaluados a fin de detectar otros factores de riesgo CV (tabaquismo, obesidad, HTA y diabetes).

La determinación de Lp(a) es parte de la evaluación inicial de todo paciente con HF. En aquellos pacientes con HF se recomienda realizar una profunda evaluación CV, incluyendo un eco-cardiograma para la evaluación estructural de la raíz y aparato valvular aórtico. Las pruebas funcionales (ecocardiograma stress - ergometría) son mandatorias a la hora de hacer diagnóstico de HF.

Finalmente, el reciente score para valoración del riesgo para pacientes con HFhe, realizado y validado en base al registro español **SAFEHEART**, utiliza distintos parámetros clínicos y

de laboratorio, ofreciendo una herramienta útil a fin de la discriminación del riesgo en este grupo de pacientes.<sup>18, (\*)</sup>

#### Identificación del caso índice y estrategias de detección

Diferentes esquemas y estrategias se han propuesto a fin de detectar pacientes con HF. La realización de cascada en base a los casos índice identificados ha demostrado ser la más costo-efectiva para la detección de nuevos pacientes con HF; una vez más, la característica de enfermedad autosómica dominante, permite comprender que la descendencia tendrá un 50% de probabilidad en cada uno de los integrantes de heredar el gen causal y manifestar la enfermedad clínicamente.<sup>19, (\*)</sup>

#### Tratamiento

##### No farmacológico -hábitos higiénico / dietético.

Igual al resto de los pacientes con Hipercolesterolemias de diversos orígenes, (se logra un descenso del cLDL entre el 10-15%).<sup>20</sup>

##### Farmacológico

La recomendación inicial es que todo paciente detectado y diagnosticado con HF comience el tratamiento farmacológico.

##### Estatinas

Las estatinas son el tratamiento básico y fundamental en el manejo del paciente con HF. Las dosis de estatinas que habitualmente se requieren en los pacientes con HF son de Atorvastatina 40-80 mg, o de Rosuvastatina 20-40 mg.

Si bien la respuesta a las estatinas es claramente inferior en pacientes con HFHo, la indicación de este grupo farmacológico es primordial también en este grupo de pacientes.

La edad para el comienzo de utilización de estatinas en pacientes se establece a partir de los 8 años.

##### Ezetimibe

Se utiliza como droga adjunta a las estatinas en el tratamiento inicial de este grupo de pacientes logrando entre un 15 y un 20% de reducción extra del cLDL.

##### Inhibidores de PCSK9

Los niveles de cLDL disminuyen en un promedio del 50-70% y la Lp(a) entre un 20-30%.<sup>24</sup>

**Alirocumab** y **Evolocumab** han sido testadas en pacientes con HF, alcanzando en este grupo de pacientes niveles de cLDL nunca antes alcanzados.

##### Mipomersen

Este compuesto está aprobado para el tratamiento de HFHo. El descenso sobre el cLDL es de aproximadamente 25-37% y sobre Lp(a) 20-30%.<sup>25</sup>

##### Lomitapide

Es el segundo compuesto, junto con Mipomersen, aprobado para el tratamiento de HFHo. Lomitapide logra disminuir los niveles de cLDL entre 40-50%, siendo el efecto adverso mas severo el incremento de grasa a nivel hepático y la consiguiente elevación de transaminasas.<sup>26</sup>

##### Aféresis cLDL

Está indicada en pacientes con HFHo, pacientes con HFhe que no alcanzan los objetivos y/o padezcan de una ECVA

progresiva a pesar de las medidas terapéuticas farmacológicas empleadas.<sup>27</sup>

Las diferentes técnicas de aféresis logran disminuir el cLDL entre 50-70% y hasta un 50% de Lp(a).

## 4.2 DIABETES MELLITUS

La dislipidemia es una de las comorbilidades más comunes en la DM2, caracterizada por concentración de triglicéridos elevados, disminución en los niveles de c-HDL y valores relativamente normales a ligeramente elevados de c-LDL con partículas pequeñas y densas.<sup>(\*)</sup> Algunas series informaron niveles c-LDL superiores a 100 mg / dL en casi el 75% de los pacientes diabéticos diagnosticados.<sup>(\*)</sup>

Existe una relación estrecha entre el mal control glucémico y el incremento de la aterosclerosis, entre otras por glicación de c-LDL (modificaciones aterogénicas del c-LDL) y la alteración del transporte inverso].<sup>173</sup>

El tratamiento hipolipemiente con estatinas previenen los eventos CV y reducen la mortalidad<sup>(\*)</sup>, con reducción en la tasa de progresión de placa<sup>(\*)</sup>, eventos en prevención primaria<sup>(\*)</sup> y en prevención secundaria.<sup>(\*)</sup>

Si bien hay evidencia de una asociación causal, entre el uso de estatinas y el aumento de un 9% del riesgo de desarrollar DM, sobre todo en pacientes de mayor edad, los autores señalaron que dicho riesgo era bajo en comparación con el beneficio obtenido en la reducción de eventos coronarios.<sup>(\*)</sup>

La asociación con ezetimibe aumenta la magnitud de la reducción del c-LDL en aproximadamente un 19 a 23% promedio<sup>124</sup> y ha mostrado ser más eficaz en diabéticos que no diabéticos en el estudio **IMPROVE-IT** (pacientes con síndrome coronario agudo y cLDL de 50 a 125 mg / dl). Las mayores reducciones relativas se dieron en IM (24%) y en ACV isquémico (39%). Estos hallazgos apoyan el uso de terapia intensiva combinada en pacientes con DM y eventos cardiovasculares.<sup>(\*)</sup>

En el estudio **BERSON** pacientes con DM tipo 2 y dislipemia mixta que además de estatinas recibieron evolocumab, lograron eficacia en la reducción de los niveles de apoB y cLDL.<sup>(\*)</sup>

En el estudio **FOURIER** (con 40 % de diabéticos), el agregado de Evolocumab redujo el cLDL en un 59% y se constató una reducción del riesgo relativo del 17% para el resultado combinado de muerte cardiovascular, IM, ACV, hospitalización por angina o revascularización.<sup>(\*)</sup>

El estudio **ODYSSEY DM-INSULIN** en pacientes con DM1 y DM2 (alirocumab + estatinas) produjo reducciones significativas del c-LDL en diabéticos con alto riesgo cardiovascular.<sup>(\*)</sup>

En pacientes con DM que presentaron un síndrome coronario agudo, el uso de alirocumab mostró una reducción de aproximadamente el doble en los eventos cardiovasculares<sup>(\*)</sup>

Los pacientes con DM tipo 2 tienen un alto riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), en parte debido a la hipertriglicidemia y al cHDL bajo.

Estudios como **FIELD** y **ACCORD**, comprobaron que el agregado de fenofibrato en subgrupos sugirió un posible beneficio en pacientes con TG  $\geq 204$  mg y cHDL  $\leq 34$  mg / dL. El seguimiento extendido por 5 años de los participantes del ensayo **ACCORD** confirmó lo antes citado.<sup>(\*)</sup>

Se aguardan los resultados de un estudio prospectivo con pemafrato en pacientes diabéticos en tratamiento con estatinas, para poder aclarar interrogantes planteados sobre la utilidad de este grupo terapéutico (fibratos) en lo que a reducción de eventos macrovasculares respecta.

El estudio **REDUCE-IT** (con omega-3) en pacientes con ECVA o DM (en terapia con estatinas) mostró que agregar 4 g/día de etil ecosapentanóico redujo el riesgo relativo de la variable principal combinada de muerte cardiovascular, IM no fatal, ACV no fatal, revascularización coronaria o angina inestable en 25% y una reducción absoluta del riesgo de 4,8%.<sup>(\*)</sup>

El estudio **EVAPORATE** realizado en una población de 80 paciente (69% diabéticos) con enfermedad CV y TG persistentemente altos mostró diferencias significativas en las tasas de progresión de la placa a favor del grupo de etilecosapentanóico / estatina versus el grupo de placebo / estatina.<sup>(\*)</sup>

### 4.3 EL ADULTO MAYOR

Más del 80% de las personas que mueren de ECV tienen más de 65 años de edad (definición de adulto mayor). El uso de estatinas disminuye con el aumento de la edad, (por menor prescripción y cumplimiento).

También se ha asociado el uso de estatinas con deterioro cognitivo en algunos estudios mientras que otras publicaciones hablan de un efecto neuroprotector que podría deberse tanto al efecto vascular antiinflamatorio como a la prevención en la acumulación de péptido beta-amiloide y la disminución de ésteres de colesterol a nivel neuronal.<sup>(\*)</sup>

La seguridad y los efectos adversos de las estatinas son motivo de especial preocupación en los adultos mayores porque a menudo tienen comorbilidades, polimedicación, farmacocinética y farmacodinamia alteradas, pudiendo potenciarse las interacciones farmacológicas de las estatinas. (Tabla 9)

Se recomienda comenzar con una estatina en una dosis baja si hay insuficiencia renal y/o el potencial de interacciones farmacológicas, y luego titular hacia arriba para lograr los objetivos de tratamiento de c-LDL.<sup>8</sup> En prevención primaria se espera para el 2023 los resultados del **STAREE trial**, estudio randomizado que se encuentra en curso en Australia con atorvastatina 40 mg versus placebo que incluye pacientes desde 70 años y cuyo punto final primario es muerte o desarrollo de demencia, discapacidad o evento cardiovascular.<sup>(\*)</sup>

**TABLA 9.** Recomendaciones sobre el tratamiento con estatinas en el adulto mayor.

| RECOMENDACIÓN   | CLASE | NIVEL |
|---|-------|-------|
| Se recomienda el tratamiento con estatinas para las personas mayores con enfermedad cardio/cerebrovascular de la misma manera que para los pacientes más jóvenes.   | I     | A     |
| Se recomienda el tratamiento con estatinas como prevención primaria, según el nivel de riesgo, en personas mayores de <75 años.   | I     | A     |
| Se recomienda que la estatina se inicie en una dosis baja si existe una insuficiencia renal significativa y/o polimedicado por la mayor posibilidad de interacciones farmacológicas, y luego tituladas hacia arriba para lograr los objetivos del tratamiento de LDL-C. | I     | C     |

### 4.4 ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

El accidente cerebrovascular (ACV) constituye la tercera causa de muerte y la primera de discapacidad en la población adulta.<sup>(\*)</sup> Los datos epidemiológicos en Argentina son esca-

sos<sup>(\*)</sup>, siendo más frecuentes los ACV isquémicos (74%) que los hemorrágicos (26%).<sup>(\*)</sup>

Los ACV isquémicos se clasifican por su fisiopatogenia en eventos ateroembólicos de grandes vasos (23%), de pequeños vasos (22%); cardioembólicos (22%), y de causa indeterminada (29%).<sup>(\*)</sup>

La hiperlipidemia determina un aumento del 28% en el riesgo de presentar un ACV isquémico<sup>212</sup>. En prevención primaria el uso de estatinas demostró que por cada 39 mg/dl de reducción de c-LDL se reduce el riesgo relativo de ACV de manera significativa.<sup>(\*)</sup>

En prevención secundaria el tratamiento con estatinas a altas dosis no solo demostró reducir la recurrencia de un evento cerebrovascular, sino también, redujo el riesgo para otros eventos cardiovasculares mayores con reducción de la morbi-mortalidad. (Tabla 10)<sup>(\*)</sup>

**TABLA 10.** Recomendaciones sobre el tratamiento con estatinas en pacientes con ACV isquémico.

| RECOMENDACIÓN   | CLASE | NIVEL |
|---|-------|-------|
| Paciente con alto riesgo cardiovascular se recomienda iniciar tratamiento hipolipemiente con estatinas de alta intensidad para prevención primaria de ACV isquémico                                       | I     | A     |
| Paciente con historia de ACV isquémico o AIT de causa ateroembólica se recomienda iniciar terapia hipolipemiente con estatinas de alta intensidad sola o combinada basándose en niveles de LDL plasmático | I     | A     |
| Paciente con historia de ACV isquémico o AIT de causa cardioembólica se recomienda iniciar terapia hipolipemiente con estatinas.  | I     | C     |

En cuanto al objetivo de c-LDL a conseguir, un reciente estudio prospectivo randomizado en pacientes de prevención secundaria comparó dos objetivos de LDL (< 100 mg/dl vs < 70 mg/dl) y demostró que dosis altas de estatinas asociadas o no con otras drogas hipolipemiantes para conseguir niveles de LDL <70 mg/dl, obtuvo una reducción del riesgo relativo de recurrencia de 3.3%, sin incremento del riesgo de hemorragia intracraneal.<sup>(\*)</sup>

El agregado de Ezetimibe en combinación con simvastatina en el estudio **IMPROVE-IT**, consiguió un beneficio adicional es una reducción de 7.6% de eventos isquémicos cerebrales respecto a la monoterapia<sup>216,217</sup> al igual que la adición de iPCSK9, dos trabajos evaluaron su eficacia a largo plazo evidenciando menos eventos cerebrovasculares que los del grupo placebo con una diferencia significativa.<sup>(\*)</sup>

### 4.5 ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA

La enfermedad arterial periférica (EAP) engloba de manera sistémica la afectación de: arterias carótidas y vertebrales, extremidades superiores, arterias dependientes de la aorta abdominal: mesentéricas y renales y arterias de las extremidades inferiores y es muy frecuente la superposición con enfermedad de territorio coronario y cerebrovascular.

#### Enfermedad arterial de miembros inferiores

La enfermedad arterial periférica (EAP) es una patología de

difícil diagnóstico debido a que un 80% de su presentación es asintomática.

La prevalencia de EAP varía entre el 3 y el 24% en el mundo<sup>(\*)</sup> y un registro Argentino sobre 9500 consultas mostró elevada frecuencia en hombres mayores de 70 años, con prevalencia de HTA y tabaquismo superiores al 90%, diabetes tipo 2 y dislipidemia cercanas al 50%.<sup>(\*)</sup>

La atenuación o ausencia de pulsos, el índice tobillo brazo (ITB) menor a 0,9 con o sin claudicación intermitente, o con valores igual o por encima de 1,4, tienen más del doble de eventos coronarios, mortalidad CV y mortalidad total a 10 años en comparación a aquellos con un ITB normal (VN 0,91 - 1.3), el empleo de estatinas demostró reducir un 20% la probabilidad de eventos vasculares mayores y 19% la mortalidad de causa cardiovascular. (Tabla 11)<sup>17,(\*)</sup>

En pacientes que presentan síntomas de EAP (20%), la claudicación intermitente es lo más frecuente. De este grupo sintomático, a los 5 años, el 21% progresara a cuadros de isquemia crítica, de los cuales el 27% va a requerir amputaciones. En este grupo de pacientes sintomáticos también las estatinas demostraron una reducción del 18% de probabilidad de progresión de síntomas, amputaciones y necesidad de revascularización<sup>(\*)</sup>

Esto, sumado a la evidencia de que las estatinas incrementan la distancia caminada en probable relación a un mecanismo pleiotrópico, hacen de estos fármacos una indicación de primera línea tanto para pacientes asintomáticos, como aquellos que presentan síntomas o grados más avanzados de la enfermedad.<sup>(\*)</sup>

**TABLA 11.** Recomendaciones sobre el tratamiento con estatinas en pacientes con EAP.

| RECOMENDACIÓN   | CLASE | NIVEL |
|---|-------|-------|
| ITB < 0,9 o > 1,4 identifica pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular que se beneficiaran de empleo de tratamiento farmacológico para conseguir objetivo de LDL según riesgo.   | I     | A     |
| Pacientes con enfermedad arterial periférica asintomática, sintomática o que hubieran experimentado procedimiento de revascularización con Bypass o angioplastia identifica pacientes de muy alto riesgo cardiovascular que se beneficiaran de empleo de tratamiento farmacológico para conseguir objetivo de LDL <55 mg% | I     | A     |

#### 4.6 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La enfermedad renal crónica (ERC) está asociada con la enfermedad cardiovascular en un alto porcentaje de pacientes, quienes tienen predictores adicionales de ECV como proteinuria, inflamación, aumento del estrés oxidativo y disfunción endotelial que amplifica en gran medida el riesgo vascular.<sup>(\*)</sup>

En la población adulta la disminución del filtrado glomerular representa un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y sus complicaciones. No está definido si el uso de estatinas disminuye significativamente el riesgo cardiovascular en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad.<sup>(\*)</sup>

La evidencia de que las estatinas pueden tener menor eficacia en pacientes con ERC en estadio avanzado fue sugerida por 2 grandes ensayos, el 4D (*Deutsche Diabetes Dialyse Studie*)<sup>95,10</sup> y el AURORA (*A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events*)<sup>(\*)11</sup>, que estudió a personas que recibieron hemodiálisis y no encontró ningún beneficio de las estatinas en mortalidad o eventos cardiovasculares. (Tabla 12)

Estudios posteriores incluyendo el estudio SHARP<sup>122</sup> han demostrado que las estatinas reducen mortalidad por todas las causas (riesgo relativo [RR], 0,81 [IC del 95%, 0,74 a 0,88]), mortalidad cardiovascular (RR, 0,78 [IC, 0,68 a 0,89]) y eventos cardiovasculares (RR, 0,76 [IC, 0,73 a 0,80]) en pacientes con deterioro leve a moderado de la función renal, sin embargo tienen poco o ningún efecto sobre los mismos puntos finales en pacientes en diálisis.

**TABLA 12.** Recomendaciones sobre el tratamiento con estatinas en pacientes con ERC.

| RECOMENDACIÓN  | CLASE | NIVEL |
|--|-------|-------|
| Se recomienda el uso de estatinas para prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal en cualquier estadio que no se encuentren en diálisis  | I     | A     |
| Se recomienda considerar mantener el tratamiento en pacientes con enfermedad renal en cualquiera de sus estadios, que estuviera recibiendo estatinas o la combinación estatinas/ezetimibe y progresan a diálisis, en particular en pacientes en prevención secundaria de enfermedad cardiovascular | IIa   | C     |
| El inicio de estatinas para prevención primaria de enfermedad cardiovascular en pacientes en diálisis no está recomendado  | III   | A     |

#### 4.7 ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA

La estenosis valvular aórtica usualmente coexiste con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, compartiendo algunos mecanismos involucrados en su desarrollo y progresión, incluyendo los valores elevados de c-LDL y Lp(a).<sup>3-5</sup>

Estudios observacionales han demostrado potenciales beneficios sobre la progresión de la enfermedad con la reducción del c-LDL con terapia con estatinas<sup>6-9</sup>, pero estos resultados no han podido ser reproducidos en ensayos clínicos randomizados. (Tabla 13)

**TABLA 13.** Recomendaciones sobre el tratamiento con estatinas en pacientes con Estenosis Aórtica.

| RECOMENDACIÓN  | CLASE | NIVEL |
|--|-------|-------|
| El uso de estatinas en pacientes con Estenosis Aórtica con el objetivo de reducir la progresión de la estenosis no está recomendado a menos que exista otra indicación concomitante para su uso. | III   | A     |

En pacientes con estenosis aórtica leve a moderada el estudio SEAS 10 (Sinvastatina 40 mg más ezetimibe 10 mg o placebo en 1873 pacientes) no logró demostrar una reducción estadísticamente significativa en la progresión de la estenosis o una disminución de los eventos cardiovasculares asociados a la enfermedad. Un metanálisis que incluyó 9 estudios observacionales y 5 estudios randomizados en pacientes con estenosis aórtica sin otra indicación de uso de estatinas no pudo demostrar diferencia significativas en cuanto a parámetros ecocardiográficos de progresión de la estenosis, como el área valvular o la velocidad pico, ni en mejoría de eventos clínicos, como mortalidad cardiovascular o necesidad de reemplazo valvular, a pesar de la disminución estadísticamente significativa del c-LDL (35 a 55%) en el grupo tratado con estatinas a 24 meses.<sup>11</sup>

En el último tiempo cierta evidencia sobre un papel preponderante de la LP(a) en el desarrollo y progresión de la estenosis aórtica<sup>12-14</sup> abre un interrogante sobre el potencial beneficio de las nuevas drogas hipolipemiantes que tienen como objetivo la reducción específica de esta molécula.

#### 4.8 MUJER

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en las mujeres y la dislipidemia es muy prevalente entre ellas.

En prevención primaria se debe tener en consideración en condiciones específicas, como menopausia prematura (<40 años) y trastornos asociados al embarazo (hipertensión inducida por la gestación, preeclampsia, DM gestacional) ya que incrementan el riesgo a futuro de desarrollar una enfermedad cardiovascular.

Las estatinas están contraindicadas en el embarazo. Para el caso embarazos planificados, deberá suspenderse previamente (algunos autores sugieren suspender la medicación entre 1 y 2 meses antes) y mantener dicha conducta hasta el final de la lactancia. Si el embarazo no fue planificado, la suspensión debe ser de inmediato.

Un metaanálisis de 27 estudios mostró beneficios de la terapia con estatinas similar en ambos sexos<sup>(\*)</sup>, tanto con estatinas (aunque la evidencia muestra que las mujeres recibieron menos indicaciones de estatinas y en menor intensidad<sup>(\*)2</sup>, y que además se encontraban en menor rango objetivo de colesterol LDL<sup>(\*)</sup>). Ezetimibe e iPCSK9 mostraron reducción de eventos cardiovasculares de manera similar en mujeres como varones.<sup>124(\*)4,5,6</sup>

Las mujeres que padecen diabetes tendrían un riesgo 58% más alto de Enfermedad Coronaria 30% más de ECVA y 8% de exceso de riesgo para ACV<sup>(\*)</sup>. A pesar de ello recibieron menos prescripciones específicas en el cuidado del manejo de los factores de riesgo, incluido menos tratamiento hipolipemiente<sup>(\*)8</sup>.

#### 4.9 SÍNDROME CORONARIO AGUDO (SCA) (Tabla 14)

**TABLA 14.** Recomendaciones sobre el tratamiento con estatinas en pacientes con SCA.

| Recomendaciones  | Clase | Nivel de evidencia |
|--|-------|--------------------|
| En todos los pacientes con SCA que no tengan contraindicación o historia de intolerancia a estatinas, se recomienda iniciar con estatinas de alta intensidad en dosis máxima, comenzar cuanto antes sea posible, independientemente de los valores iniciales de LDL.   | I     | A                  |
| Los niveles de LDL deben evaluarse a las 4 a 6 semanas después del inicio de estatinas en el SCA para determinar si hubo una reducción $\geq 50\%$ de los niveles basales de LDL y/o cumple el objetivo de LDL <55 mg/dL.  | Ila   | C                  |
| Si no se alcanza la meta de LDL después de 4 o 6 semanas con una estatinas de alta intensidad a dosis máxima tolerada, agregar ezetimibe es recomendado.   | I     | B                  |
| Si no se alcanza la meta de LDL después de 4 o 6 semanas con una terapia con estatinas de alta intensidad a dosis máxima tolerada y ezetimibe, se recomienda la adición de un inhibidor PCSK9.   | I     | B                  |
| En pacientes que tienen contraindicación confirmada o intolerancia a las estatinas, se debe iniciar terapia con ezetimibe.   | Ila   | C                  |
| Los pacientes que presenten un SCA y que tienen niveles de LDL que no están en el objetivo, a pesar de que ya están tomando una estatina de máxima intensidad a dosis máxima tolerada y ezetimibe, la adición de un inhibidor PCSK9 poco después del evento o durante la hospitalización debe ser considerado. | Ila   | C                  |
| Si el paciente presenta un nuevo síndrome coronario agudo dentro de los dos últimos años del primer evento, estando bajo un tratamiento con dosis máxima de estatinas, reducir la meta de LDL a menos de 40 mg/dL.   | Iib   | B                  |

#### 4.10 TRASPLANTE

Los pacientes con trasplante cardíaco, pulmón y riñón, la presencia de dislipidemias es muy común. Los inmunosupresores pueden tener efectos adversos sobre metabolismo lipídico que conduce a incrementos en el colesterol total, VLDL, triglicéridos y en el tamaño y la densidad de las partículas de LDL. Estos efectos varían con los diferentes inmunosupresores.

Los receptores de trasplantes tienen riesgo cardiovascular catalogado como alto o muy alto.

Debe considerarse varias interacciones farmacológicas.

**Ciclosporina** aumenta los niveles sanguíneos de todas las estatinas. El **Tacrolimus** también es metabolizado por CYP3A4, pero se ha visto una menor interacción perjudicial que el que tienen las estatinas junto a la ciclosporina. Deben evitarse fármacos que influyan en la actividad del CYP 3A4, la **Fluvastatina**, **Pitavastatina** y **Rosuvastatina** se metabolizan a través de otras enzimas CYP por lo que tienen menor potencial de interacción.<sup>3-4</sup> La ciclosporina también induce aumentos en los niveles de Ezetimibe.<sup>5</sup> El uso de fibratos, pueden disminuir los niveles de Ciclosporina y también tienen el potencial de causar miopatía. Se requiere extrema precaución si se planea la terapia con fibratos en combinación con una estatina.

## CAPITULO 5: ANÁLISIS DE COSTO-EFECTIVIDAD PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN ARGENTINA

Considerando la relevancia de instaurar un tratamiento farmacológico a largo plazo debido a la impronta crónica de las dislipemias es imprescindible realizar un análisis económico del mismo. Para ello es apropiado considerar: Eficacia (relación objetivos/resultados bajo condiciones ideales), Efectividad (relación objetivos/resultados bajo condiciones reales) y Eficiencia (relación recursos/resultados bajo condiciones reales).

En relación a la eficiencia debe ampliar el concepto considerando el costo de oportunidad. El verdadero costo de una intervención no es el dinero ni los recursos que el dinero mide, son los beneficios sanitarios que podrían haberse conseguido si esos recursos se hubieran utilizado en la mejor alternativa. El concepto de beneficios sanitarios puede ser muy amplio pero debe tener como mínimo dos dimensiones: cantidad y calidad de vida.<sup>1</sup>

El análisis costo-efectividad sigue siendo el método de referencia para maximizar los resultados en salud de la sociedad, con los recursos disponibles.

Este capítulo tiene como objetivo realizar una aproximación teórica a este aspecto basado en el conocimiento actual y luego desarrollar un programa local de valoración de costos/eficiencia.

### RENTABILIDAD ESTATINAS

Las **ESTATINAS** por su costo-efectividad se encuentra más que establecida su conveniencia en prevención secundaria y en prevención primaria cuando el riesgo cardiovascular es alto.<sup>9</sup>

En los pacientes de riesgo intermedio la costo-efectividad de la terapia óptima con estatinas según variaciones de edad (inicio 40 años), sexo y nivel de cLDL. En estos modelos, los varones con RCV intermedio y cLDL a partir de 130 mg/dl, la terapia resultó ampliamente costo efectiva. En las mujeres se observan resultados semejantes pero recién a partir de los 50 años.

En los pacientes de bajo riesgo (RCV<sup>10</sup> < 5%) también se encontraron diferencias según la estratificación. En los hombres de 40 años y cLDL de 130 a 159 mg/dl el tratamiento resultó en una costo efectividad limítrofe, pero de 50 años en adelante, ya con riesgo intermedio, la terapia resultó ampliamente costo-efectiva.

### TERAPIAS NO ESTATINAS

Los datos más recientes para ezetimibe y los inhibidores de **PCSK9**, evolocumab y alirocumab, han documentado reducir el RCV a través de la reducción de cLDL en pacientes ya tratados con una estatina.

En relación a la relación costo-efectividad del ezetimibe, en un modelo de la población adulta de EE. UU., demostró tener potencial para prevenir 2,7 millones de eventos cardiovasculares mayores durante 5 años en población de alto riesgo, sin embargo a un costo poco razonable. Los modelos estiman que esta droga solo sería rentable más allá de una reducción del 80% del precio de la marca.<sup>19</sup>

Se evaluó el uso de inhibidores de PCSK9 que presentaron un NNT de 17 para evitar un evento CV recurrente a un costo muy elevado. Los autores sugieren que el costo debería reducirse en más del 99% para ser considerado costo-efectivo.

### CONCLUSIONES

La disminución del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares en la actualidad es posible y el rol de las lipoproteínas, la inflamación y el control de los FR es el objetivo más sólido en las estrategias de prevención.

La relación causal y lineal de las Lipoproteínas aterogénicas nos obliga a considerar el uso correcto de estatinas en forma correcta, aprovechando el amplio perfil de seguridad y la eficacia demostrada, para adicionar o considerar otras alternativas terapéuticas de acuerdo a cada paso en particular. Recalcamos la importancia de compartir con nuestros pacientes la toma de decisiones para llevar adelante la intervención y los controles.

Esta guía deja plasmado, en forma actualizada, el conocimiento disponible a la fecha con la pretensión de mantenerlo actualizado mediante herramientas digitales en desarrollo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Packard CJ, Weintraub WS, Laufs U. New metrics needed to visualize the long-term impact of early LDL-C lowering on the cardiovascular disease trajectory [Internet]. Vol. 71, *Vascular Pharmacology*. 2015. p. 37–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2015.03.008>
2. Reprint of: Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Dec 11;72(23):2980–95.
3. Wilkins JT, Ning H, Berry J, Zhao L, Dyer AR, Lloyd-Jones DM. Lifetime risk and years lived free of total cardiovascular disease. *JAMA*. 2012 Nov 7;308(17):1795–801.
4. Website [Internet]. [cited 2020 Dec 8]. Available from: QRisk - lifetime cardiovascular risk calculator: [www.qrisk.org/lifetime/index.php](http://www.qrisk.org/lifetime/index.php) Accessed 20 March 2014.
5. knowyournumbers.co.nz [Internet]. [cited 2020 Dec 8]. Available from: <http://www.knowyournumbers.co.nz/heart-age-forecast.aspx>
6. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec 25;60(25):2631–9.
7. Correction to: 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [Internet]. Vol. 140, *Circulation*. 2019. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/cir.0000000000000725>

8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. **2020** Jan 1;41(1):111–88.
9. Raygor V, Khera A. New Recommendations and Revised Concepts in Recent Guidelines on the Management of Dyslipidemias to Prevent Cardiovascular Disease: the 2018 ACC/AHA and 2019 ESC/EAS Guidelines [Internet]. Vol. 22, Current Cardiology Reports. **2020**. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11886-020-01331-z>
10. Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. **2019** Dec 26;381(26):2497–505.
11. Toth P. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease [Internet]. *Vascular Health and Risk Management*. **2016**. p. 171. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/vhrm.s104369>
12. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a) [Internet]. Vol. 69, *Journal of the American College of Cardiology*. **2017**. p. 692–711. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042>
13. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. **2004**;364(9438):937–52.
14. Willett P, Ridker PM, Nestel PJ, Simes J, Tonkin AM, Pedersen TR, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet*. **2018** Oct 13;392(10155):1311–20.
15. Grundy SM, Stone NJ, for the Guideline Writing Committee for the 2018 Cholesterol Guidelines. 2018 Cholesterol Clinical Practice Guidelines: Synopsis of the 2018 American Heart Association/American College of Cardiology/Multisociety Cholesterol Guideline\* [Internet]. Vol. 170, *Annals of Internal Medicine*. **2019**. p. 779. Available from: <http://dx.doi.org/10.7326/m19-0365>
16. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. **2019** May;13(3):374–92.
17. Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. **2019** Nov;290:140–205.
18. Cegla J, Neely RDG, France M, Ferns G, Byrne CD, Halcox J, et al. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action [Internet]. Vol. 291, *Atherosclerosis*. **2019**. p. 62–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011>
19. Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein (a) measurements for clinical application [Internet]. Vol. 57, *Journal of Lipid Research*. **2016**. p. 526–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.r061648>
20. Simundic AM, Cornes M, Grankvist K, Lippi G, Nybo M. Standardization of collection requirements for fasting samples [Internet]. Vol. 432, *Clinica Chimica Acta*. **2014**. p. 33–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.11.008>
21. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report [Internet]. Vol. 106, *Circulation*. **2002**. p. 3143–3143. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/circ.106.25.3143>
22. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation*. **2008** Sep 2;118(10):993–1001.
23. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. **2007** Jul 18;298(3):299–308.
24. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine [Internet]. Vol. 37, *European Heart Journal*. **2016**. p. 1944–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw152>
25. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting Lipid Profiles: The Way of the Future. *Clin Chem*. **2015** Sep;61(9):1123–5.
26. Sahu S, Chawla R, Uppal B. Comparison of two methods of estimation of low density lipoprotein cholesterol, the direct versus friedewald estimation. *Indian J Clin Biochem*. **2005** Jul;20(2):54–61.
27. Joshi PH, Khokhar AA, Massaro JM, Lirette ST, Griswold ME, Martin SS, et al. Remnant Lipoprotein Cholesterol and Incident Coronary Heart Disease: The Jackson Heart and Framingham Offspring Cohort Studies. *J Am Heart Assoc* [Internet]. **2016** Apr 29;5(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.115.002765>
28. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. **2013** Jan 29;61(4):427–36.
29. Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy - a review of the evidence [Internet]. Vol. 259, *Journal of Internal Medicine*. **2006**. p. 493–519. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01643.x>
30. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. **1999** Jan 14;340(2):115–26.
31. Viola J, Soehnlein O. Atherosclerosis - A matter of unresolved inflammation. *Semin Immunol*. **2015** May;27(3):184–93.
32. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. **1993** Apr 29;362(6423):801–9.
33. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. **2011** May 19;473(7347):317–25.
34. Geovanini GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clin Sci*. **2018** Jun 29;132(12):1243–52.
35. Marchio P, Guerra-Ojeda S, Vila JM, Aldasoro M, Victor VM, Mauricio MD. Targeting Early Atherosclerosis: A Focus on Oxidative Stress and Inflammation. *Oxid Med Cell Longev*. **2019** Jul 1;2019:8563845.

36. Kattoor AJ, Goel A, Mehta JL. LOX-1: Regulation, Signaling and Its Role in Atherosclerosis. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. **2019** Jul 11;8(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/antiox8070218>
37. Duewelle P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauerneind FG, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. **2010** Apr 29;464(7293):1357–61.
38. Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol*. **2013** Jun;13(6):397–411.
39. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med*. **2013** May 23;368(21):2004–13.
40. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. **2014** Jun 6;114(12):1852–66.
41. Lorenzatti AJ, Retzlaff BM. Unmet needs in the management of atherosclerotic cardiovascular disease: Is there a role for emerging anti-inflammatory interventions? [Internet]. Vol. 221, *International Journal of Cardiology*. **2016**. p. 581–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.061>
42. Kelley N, Jeltema D, Duan Y, He Y. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *Int J Mol Sci* [Internet]. **2019** Jul 6;20(13). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20133328>
43. Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol*. **2015** Feb;15(2):104–16.
44. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. **2008** Nov 20;359(21):2195–207.
45. Ridker PM, MacFadyen J, Libby P, Glynn RJ. Relation of baseline high-sensitivity C-reactive protein level to cardiovascular outcomes with rosuvastatin in the Justification for Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *Am J Cardiol*. **2010** Jul 15;106(2):204–9.
46. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, White JA, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation*. **2015** Sep 29;132(13):1224–33.
47. Ruscica M, Ferri N, Corsini A, Sirtori CR. PCSK9 antagonists and inflammation. *Atherosclerosis*. **2018** Jan;268:235–6.
48. Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA, Verma S, Park J-G, Sever PS, et al. Inflammatory and Cholesterol Risk in the FOURIER Trial. *Circulation*. **2018** Jul 10;138(2):131–40.
49. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med*. **2008** Oct 30;359(18):1897–908.
50. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. **2017** Sep 21;377(12):1119–31.
51. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, Libby P, Thuren T, Glynn RJ, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet*. **2018** Jan 27;391(10118):319–28.
52. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology*. **2010** Feb;49(2):295–307.
53. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*. **2019** Feb 21;380(8):752–62.
54. Lorenzatti AJ, Servato ML. New evidence on the role of inflammation in CVD risk [Internet]. Vol. 34, *Current Opinion in Cardiology*. **2019**. p. 418–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/hco.0000000000000625>
55. Martínez GJ, Celemajer DS, Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis*. **2018** Feb;269:262–71.
56. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. **2020** Nov 5;383(19):1838–47.
57. Ridker PM. From CANTOS to CIRT to COLCOT to Clinic: Will All Atherosclerosis Patients Soon Be Treated With Combination Lipid-Lowering and Inflammation-Inhibiting Agents? *Circulation*. **2020** Mar 10;141(10):787–9.
58. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation*. **2016** Jan 12;133(2):187–225.
59. Cabezas-Zabala CC, Hernández-Torres BC, Vargas-Zárate M. Sugars Added in Food: Health Effects and Global Regulation. *Revista de la Facultad de Medicina*. **2016**;64(2):319–29.
60. Astrup A, Dyerberg J, Selleck M, Stender S. Nutrition transition and its relationship to the development of obesity and related chronic diseases. *Obes Rev*. **2008** Mar;9 Suppl 1:48–52.
61. Torresani ME. Cuidado Nutricional Cardiometabólico. AKA-DIA, editor. 1; 2011.
62. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. 1970. *Nutrition*. **1997** Mar;13(3):250–2; discussion 249, 253.
63. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance [Internet]. Vol. 112, *Journal of Clinical Investigation*. **2003**. p. 1821–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1172/jci200319451>
64. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Meigs JB, Manson JE, Rifai N, Stampfer MJ, et al. Consumption of Trans Fatty Acids Is Related to Plasma Biomarkers of Inflammation and Endothelial Dysfunction [Internet]. Vol. 135, *The Journal of Nutrition*. **2005**. p. 562–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jn/135.3.562>
65. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts [Internet]. Vol. 378, *New England Journal of Medicine*. **2018**. p. e34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1800389>
66. Baer DJ, Judd JT, Cleveland BA, Tracy RP. Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomized crossover study [Internet]. Vol. 79, *The American Journal of Clinical Nutrition*. **2004**. p. 969–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/79.6.969>
67. Giugliano D, Marfella R, Coppola L, Verrazzo G, Acampora R, Giunta R, et al. Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine. Evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. *Circulation*. **1997** Apr 1;95(7):1783–90.

68. Madsen T, Skou HA, Hansen VE, Fog L, Christensen JH, Toft E, et al. C-reactive protein, dietary n-3 fatty acids, and the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* **2001** Nov 15;88(10):1139-42.
69. Asbaghi O, Fouladvand F, Ashtary-Larky D, Bagheri R, Choghakhori R, Wong A, et al. Effects of green tea supplementation on serum concentrations of adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Arch Physiol Biochem.* **2020** Nov 20;1-8.
70. Grundy SM, Stone NJ. 2018 American Heart Association/American College of Cardiology Multisociety Guideline on the Management of Blood Cholesterol [Internet]. Vol. 4, *JAMA Cardiology.* **2019.** p. 488. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2019.0777>
71. Correction to: 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** Jun 18;139(25):e1187.
72. Rosalba Rojas, Carlos A. Aguilar-Salinas, Francisco J. Gómez-Pérez. Applicability of the National Cholesterol Education Program III (NCEP-III) Guidelines for treatment of dyslipidemia in a non-Caucasian population: A Mexican Nation-Wide Survey. *Rev Invest Clin.* Enero-Febrero **2005**;57(1):28-37.
73. Boraita A. [Plasma lipid profile is improved by participation in sports, but at what intensity?]. *Rev Esp Cardiol.* **2004** Jun;57(6):495-8.
74. Edinburgh RM, Bradley HE, Abdullah N-F, Robinson SL, Chrzanowski-Smith OJ, Walhin J-P, et al. Lipid Metabolism Links Nutrient-Exercise Timing to Insulin Sensitivity in Men Classified as Overweight or Obese. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. **2020** Mar 1;105(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgz104>
75. Wormgoor SG, Dalleck LC, Zinn C, Borotkanics R, Harris NK. High-Intensity Interval Training Is Equivalent to Moderate-Intensity Continuous Training for Short- and Medium-Term Outcomes of Glucose Control, Cardiometabolic Risk, and Microvascular Complication Markers in Men With Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol.* **2018** Aug 28;9:475.
76. Karimi H, Rehman SSU, Gillani SA. Effects of Supervised Structured Aerobic Exercise Training Program on Interleukin-6, Nitric Oxide Synthase-1, and Cyclooxygenase-2 in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Coll Physicians Surg Pak.* **2017** Jun;27(6):352-5.
77. Branimir Mekić, Dragan Toskić, Tatjana Popović-Ilić, Hadži Saša Ilić, Vesko Milenković, Aleksandar Rajić, Milica Bojović, Jasmina Ranković, Miroslav Živković, Hadži Miloš Vidaković. Cardiovascular risk reduction and correction of hyperlipidemia in patients at primary prevention through physical activity. *Acta Medica Madaiana, 58(2), 27-32. Acta Medica Madaiana.* **2019**;58(2):27-32.
78. Pepin MJ, Valencia WM, Bettger JP, Pearson M, Manning KM, Sloane R, et al. Impact of Supervised Exercise on One-Year Medication Use in Older Veterans with Multiple Morbidities [Internet]. Vol. 6, *Gerontology and Geriatric Medicine.* **2020.** p. 233372142095675. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/233372142095675>
79. Coll-Risco I, Aparicio VA, Nebot E, Camiletti-Moirón D, Martínez R, Kapravelou G, et al. Effects of interval aerobic training combined with strength exercise on body composition, glycaemic and lipid profile and aerobic capacity of obese rats [Internet]. Vol. 34, *Journal of Sports Sciences.* 2016. p. 1452-60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/02640414.2015.1119296>
80. Mohammadi HR, Khoshnam MS, Khoshnam E. Effects of Different Modes of Exercise Training on Body Composition and Risk Factors for Cardiovascular Disease in Middle-aged Men. *Int J Prev Med.* 2018 Jan 29;9:9.
81. Schroeder EC, Franke WD, Sharp RL, Lee D-C. Comparative effectiveness of aerobic, resistance, and combined training on cardiovascular disease risk factors: A randomized controlled trial. *PLoS One.* 2019 Jan 7;14(1):e0210292.
82. Luengo E, de Cardiología Preventiva y Rehabilitación SE de CS. Alimentos funcionales y nutracéuticos. 2007. 82 p.
83. Alexander F, Scharer M, editors. Food and Material Culture: Proceedings of the Fourth Symposium of the International Commission for Research into European Food History. *Tuc-kwell Press Ltd;* 1998.
84. Functional Food Science in Europe [Internet]. Vol. 80, *British Journal of Nutrition.* 1998. p. i - ii. Available from: <http://dx.doi.org/10.1079/bjn19980101>
85. Palou A, Serra F, Pico C. General aspects on the assessment of functional foods in the European Union. *Eur J Clin Nutr.* **2003** Sep;57 Suppl 1:S12-7.
86. Kalra EK. Nutraceutical--definition and introduction. *AAPS PharmSci.* **2003**;5(3):E25.
87. Basdevant A, Cudennec CA, Lehner JP. [Health foods: definitions, status, public health. Round table no. 4. XV]. *Therapie.* **2000** Jul;55(4):555-60.
88. Hasler CM, Kundrat S, Wool D. Functional foods and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* **2000** Nov;2(6):467-75.
89. Frutos secos, salud y culturas mediterráneas. Editorial Glosa, S.L.; **2005.** 337 p.
90. Sharma A, Joshi PH, Rinehart S, Thakker KM, Lele A, Voros S. Baseline very low-density lipoprotein cholesterol is associated with the magnitude of triglyceride lowering on statins, fenofibrate, or their combination in patients with mixed dyslipidemia. *J Cardiovasc Transl Res.* **2014** Jun;7(4):465-74.
91. Tsimikas S, Gordanis PLSM, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J.* **2020** Jun 21;41(24):2275-84.
92. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* **2010** Nov 13;376(9753):1670-81.
93. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet.* **2019** Feb 2;393(10170):407-15.
94. Rogers JK, Jhund PS, Perez A-C, Böhm M, Cleland JG, Gullestad L, et al. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail.* **2014** Jun;2(3):289-97.
95. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JFE, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* **2005** Jul 21;353(3):238-48.

96. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol.* **2006** Apr 17;97(8A):52C – 60C.
97. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* **2005** Dec;19(6):403–14.
98. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol.* **2006** Apr 17;97(8A):32C – 43C.
99. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase [Internet]. Vol. 389, *The Lancet.* **2017**. p. 2473–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31075-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31075-9)
100. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA, The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* **2014** May;8(3 Suppl):S58–71.
101. Olshansky B. Placebo and nocebo in cardiovascular health: implications for healthcare, research, and the doctor-patient relationship. *J Am Coll Cardiol.* **2007** Jan 30;49(4):415–21.
102. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother.* **2012** Aug;10(4):264–71.
103. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity [Internet]. Vol. 126, *Gastroenterology.* **2004**. p. 1287–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2004.02.015>
104. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol.* **2015** Sep;63(3):705–12.
105. Vuppalanchi R, Chalasani N, Teal E. Patients with Elevated Baseline Liver Enzymes Do Not Have Higher Frequency of Hepatotoxicity from Lovastatin than Those with Normal Baseline Liver Enzymes [Internet]. Vol. 329, *The American Journal of the Medical Sciences.* **2005**. p. 62–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00000441-200502000-00002>
106. Park J-H, Park J-H. The effects of a Korean computer-based cognitive rehabilitation program on cognitive function and visual perception ability of patients with acute stroke [Internet]. Vol. 27, *Journal of Physical Therapy Science.* **2015**. p. 2577–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1589/jpts.27.2577>
107. Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA.* **2011** Jun 22;305(24):2556–64.
108. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, DeMicco DA, Kastelein JJP, Messig M, et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol.* **2013** Jan 15;61(2):148–52.
109. Hackam DG, Woodward M, Newby LK, Bhatt DL, Shao M, Smith EE, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation.* **2011** Nov 15;124(20):2233–42.
110. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke.* **2012** Aug;43(8):2149–56.
111. Giugliano RP, Pedersen TR, Park J-G, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial [Internet]. Vol. 390, *The Lancet.* **2017**. p. 1962–71. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32290-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32290-0)
112. Agarwal R. Effects of Statins on Renal Function [Internet]. Vol. 97, *The American Journal of Cardiology.* **2006**. p. 748–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.09.110>
113. Sidaway JE, Davidson RG, McTaggart F, Orton TC, Scott RC, Smith GJ, et al. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in opossum kidney cells. *J Am Soc Nephrol.* **2004** Sep;15(9):2258–65.
114. Simons M, Keller P, Dichgans J, Schulz JB. Cholesterol and Alzheimer's disease: Is there a link? [Internet]. Vol. 57, *Neurology.* **2001**. p. 1089–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.57.6.1089>
115. Salat D, Ribosa R, Garcia-Bonilla L, Montaner J. Statin use before and after acute ischemic stroke onset improves neurological outcome. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* **2009** Oct;7(10):1219–30.
116. Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ, Springate BA, Bixby K, Murali M, et al. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med.* **2015** Mar;30(3):348–58.
117. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, Langslet G, Wiviott SD, Kassahun H, et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiol.* **2017** Jun 1;2(6):598–607.
118. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, et al. Safety of Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels With Alirocumab: Pooled Data From Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* **2017** Feb 7;69(5):471–82.
119. Benn M, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R, Tybjaerg-Hansen A. Low LDL cholesterol, PCSK9 and HMGCR genetic variation, and risk of Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Mendelian randomisation study [Internet]. *BMJ.* **2017**. p. j1648. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j1648>
120. Yu S, Chu Y, Li G, Ren L, Zhang Q, Wu L. Statin Use and the Risk of Cataracts: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc [Internet].* **2017** Mar 20;6(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.116.004180>
121. Kostis JB, Dobrzynski JM. Prevention of Cataract by Statins. *Am J Cardiol.* **2016** Apr 1;117(7):1196.
122. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson 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** Jun 25;377(9784):2181–92.
123. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J.* **2010** Nov;160(5):785–94.e10.

124. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* **2015** Jun 18;372(25):2387–97.
125. Seidah NG, Awan Z, Chrétien M, Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res.* **2014** Mar 14;114(6):1022–36.
126. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis [Internet]. Vol. 37, *European Heart Journal.* **2016.** p. 536–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv563>
127. Chapman MJ, John Chapman M, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: Pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk [Internet]. Vol. 126, *Pharmacology & Therapeutics.* **2010.** p. 314–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.01.008>
128. Ip C-K, Jin D-M, Gao J-J, Meng Z, Meng J, Tan Z, et al. Effects of add-on lipid-modifying therapy on top of background statin treatment on major cardiovascular events: A meta-analysis of randomized controlled trials [Internet]. Vol. 191, *International Journal of Cardiology.* **2015.** p. 138–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.228>
129. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ.* **2014** Jul 18;349:g4379.
130. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul P-J, Amarengo P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol.* **2011** Feb;57(2):267–72.
131. Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, Neal B, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* **2012** Nov 13;60(20):2061–71.
132. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* **2011** Aug;217(2):492–8.
133. Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, Glynn RJ, Amarengo P, Elam M, et al. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J.* **2018** Dec;206:80–93.
134. Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, Stalenhoef AFH, Imholz BPM, Durrington PN, et al. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther.* **2010** Apr;32(4):615–25.
135. Program TLRC, The Lipid Research Clinics Program. Pre-entry characteristics of participants in the lipid research clinics' coronary primary prevention trial [Internet]. Vol. 36, *Journal of Chronic Diseases.* **1983.** p. 467–79. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681\(83\)90138-8](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681(83)90138-8)
136. Becker CE. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: I. Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease, and II. The Relationship of Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease to Cholesterol Lowering [Internet]. Vol. 26, *Journal of Occupational and Environmental Medicine.* **1984.** p. 758. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00043764-198410000-00023>
137. Santos RD, Raal FJ, Catapano AL, Witztum JL, Steinhagen-Thiessen E, Tsimikas S. Mipomersen, an Antisense Oligonucleotide to Apolipoprotein B-100, Reduces Lipoprotein(a) in Various Populations With Hypercholesterolemia [Internet]. Vol. 35, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* **2015.** p. 689–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/atvbaha.114.304549>
138. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet.* **2013** Jan 5;381(9860):40–6.
139. Nikolic D, Mikhailidis DP, Davidson MH, Rizzo M, Banach M. ETC-1002: a future option for lipid disorders? *Atherosclerosis.* **2014** Dec;237(2):705–10.
140. Website [Internet]. [cited **2020** Dec 1]. Available from: <http://www.esperion.com/ourpathways-approach/understanding-key-pathways/>
141. Nelson AJ, Nicholls SJ. Treating Dyslipidemia in Type 2 Diabetes. *Cardiol Clin.* **2018** May;36(2):233–9.
142. Bilen O, Ballantyne CM. Bempedoic Acid (ETC-1002): an Investigational Inhibitor of ATP Citrate Lyase. *Curr Atheroscler Rep.* **2016** Oct;18(10):61.
143. Website [Internet]. [cited 2020 Dec 1]. Available from: Michael Louie MDET. Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated With Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo [Internet]. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02993406.* **2022.** Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406>
144. Stefanutti C, Thompson GR. Lipoprotein apheresis in the management of familial hypercholesterolaemia: historical perspective and recent advances. *Curr Atheroscler Rep.* **2015** Jan;17(1):465.
145. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* **2012** Aug 11;380(9841):581–90.
146. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2014** Aug;2(8):655–66.
147. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol.* **2008** Nov 25;52(22):1769–81.
148. Pedersen TR. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial [Internet]. Vol. 294, *JAMA.* **2005.** p. 2437. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.294.19.2437>

149. Kosmas C, Estrella AM, Sourlas A, Silverio D, Hilario E, Montan P, et al. Inclisiran: A New Promising Agent in the Management of Hypercholesterolemia [Internet]. Vol. 6, Diseases. **2018**. p. 63. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/diseases6030063>
150. Ray KK, Scott Wright R, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol [Internet]. Vol. 382, New England Journal of Medicine. **2020**. p. 1507–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1912387>
151. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Primers*. **2017** Dec 7;3:17093.
152. Berberich AJ, Hegele RA. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia [Internet]. Vol. 16, Nature Reviews Cardiology. **2019**. p. 9–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-018-0052-6>
153. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. **2007** Apr;4(4):214–25.
154. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. **2014** Aug 21;35(32):2146–57.
155. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. **2013** Dec;34(45):3478–90a.
- Al-Rasadi K, Al-Waili K, Al-Sabti HA, Al-Hinai A, Al-Hashmi K, Al-Zakwani I, et al. Criteria for Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia: A Comprehensive Analysis of the Different Guidelines, Appraising their Suitability in the Omani Arab Population. *Oman Med J*. **2014** Mar;29(2):85–91.
- Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol*. **1993** Jul 15;72(2):171–6.
- Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. **2015** Dec 1;132(22):2167–92.
- Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. **2015** Sep 21;36(36):2425–37.
- Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF, et al. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol*. **2016** Oct;4(10):850–61.
- Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernández-Pérez C, Muñoz O, Díaz-Díaz JL, et al. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation*. **2017** May 30;135(22):2133–44.
- Cartier JL, Goldberg AC. Familial Hypercholesterolemia: Advances in Recognition and Therapy. *Prog Cardiovasc Dis*. **2016** Sep;59(2):125–34.
- Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodríguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. **2015** Feb 1;3(2):105–13.
- Sattar N, Rawshani A, Franzén S, Rawshani A, Svensson A-M, Rosengren A, et al. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks: findings from the Swedish National Diabetes Registry. *Circulation*. **2019**;139(19):2228–37.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA*. **2015** Jul 7;314(1):52–60.
- Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW. Achievement of goals in US diabetes care, 1999–2010. *N Engl J Med*. **2013**;368(17):1613–24.
- Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. **2009** Mar;5(3):150–9.
- Bello-Chavolla OY, Rojas-Martinez R, Aguilar-Salinas CA, Hernández-Avila M. Epidemiology of diabetes mellitus in Mexico. *Nutr Rev*. **2017** Jan;75(suppl 1):4–12.
- Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci*. **2020** Mar 6;21(5):1835.
- Mampuya WM, Frid D, Rocco M, Huang J, Brennan DM, Hazen SL, et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J*. **2013** Sep;166(3):597–603.

### Otras referencias bibliográficas sugeridas

- Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation: executive summary. *J Atheroscler Thromb*. **2014**;21(4):368–74.
- Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJG, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J*. **2015** Mar 1;36(9):560–5.
- Corral P, Sáenz B, Grossi JMS, Rudenick NP, Terren A, Schreier L. Xanthomas and Dyslipidemia, an Association that Should Not Go Unnoticed. *Revista de la Federacion Argentina de cardiología*. **2016**;45(3):110–3.
- Corral P. Arco corneal: ¿signo del paso del tiempo o de riesgo cardiovascular? *Rev Fed Arg Cardiol*. **2015**;44(2):78–81.
- Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. **2011** Jun;5(3 Suppl):S1–8.
- World Health Organization. Human Genetics Programme. Familial Hypercholesterolaemia (FH): Report of a Second WHO Consultation, Geneva, 4 September 1998. 1999. 16 p.

- Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Moon K-W, Sipahi I, et al. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol.* **2008** Jul 22;52(4):255–62.
- Collaborators CTT (ctt), Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis [Internet]. Vol. 371, *The Lancet.* **2008**. p. 117–25. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60104-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60104-x)
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* **2015** Apr 11;385(9976):1397–405.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* **2010** Feb 27;375(9716):735–42.
- Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J, et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation.* **2018** Apr 10;137(15):1571–82.
- Lorenzatti AJ, Eliaschewitz FG, Chen Y, Lu J, Baass A, Monsalvo ML, et al. Randomised study of evolocumab in patients with type 2 diabetes and dyslipidaemia on background statin: Primary results of the BERSON clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* **2019** Jun;21(6):1455–63.
- Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2017** Dec;5(12):941–50.
- Leiter LA, Cariou B, Müller-Wieland D, Colhoun HM, Del Prato S, Tinahones FJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab in insulin-treated individuals with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: The ODYSSEY DM-INSULIN randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* **2017** Dec;19(12):1781–92.
- Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2019** Aug;7(8):618–28.
- Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, d'Emden M, Tse D, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care.* **2009**;32(3):493–8.
- Perkins WJ Jr. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* **2010** Aug 12;363(7):694; author reply 694–5.
- Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, Corson M, Largay J, Leiter LA, et al. Association of Fenofibrate Therapy With Long-term Cardiovascular Risk in Statin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Cardiol.* **2017** Apr 1;2(4):370–80.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* **2019** Jan 3;380(1):11–22.
- Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, Lakshmanan S, Muhlestein JB, LeVT, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. *Eur Heart J.* **2020** Oct 21;41(40):3925–32.
- Azemawah V, Movahed MR, Centuori P, Penaflor R, Riel PL, Situ S, et al. State of the Art Comprehensive Review of Individual Statins, Their Differences, Pharmacology, and Clinical Implications. *Cardiovasc Drugs Ther.* **2019** Oct;33(5):625–39.
- Zoungas S. A Clinical Trial of STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly (STAREE) [Internet]. Monash University; **2022**. Available from: [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02099123](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02099123)
- Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke [Internet]. Vol. 371, *The Lancet.* **2008**. p. 1612–23. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60694-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60694-7)
- Pigretti SG, Alet MJ, Zurrú MC. [Comments on the Consensus on Acute Ischemic Cerebrovascular Stroke]. *Medicina.* **2019**;79(4):333–4.
- Melcon CM, Melcon MO. Prevalence of Stroke in an Argentine Community [Internet]. Vol. 27, *Neuroepidemiology.* **2006**. p. 81–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000094978>
- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* **2019** Mar 5;139(10):e56–528.
- Ornello R, Degan D, Tiseo C, Di Carmine C, Perciballi L, Pistoia F, et al. Distribution and Temporal Trends From 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* **2018** Apr;49(4):814–9.
- Vangen-Lønne AM, Wilsgaard T, Johnsen SH, Løchen M-L, Njølstad I, Mathiesen EB. Declining Incidence of Ischemic Stroke: What Is the Impact of Changing Risk Factors? The Tromsø Study 1995 to **2012**. *Stroke.* **2017** Mar;48(3):544–50.
- Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol.* **2009** May;8(5):453–63.
- Park H-K, Lee JS, Hong K-S, Cho Y-J, Park J-M, Kang K, et al. Statin therapy in acute cardioembolic stroke with no guidance-based indication. *Neurology.* **2020** May 12;94(19):e1984–95.
- Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Giroud M, Lee B-C, et al. Benefit of Targeting a LDL (Low-Density Lipoprotein) Cholesterol <70 mg/dL During 5 Years After Ischemic Stroke. *Stroke.* **2020** Apr;51(4):1231–9.
- Signy J, Signy M. The IMPROVE-IT study and ezetimibe. *Br J Community Nurs.* **2015** May;20(5):243–4.
- Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, Hanson ME, Lowe RS, Lin J, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis.* **2012** Aug;223(2):251–61.

- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* **2017** May 4;376(18):1713–22.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* **2018** Nov 29;379(22):2097–107.
- Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC Jr, Goto S, et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J.* **2014** Nov 1;35(41):2864–72.
- Bowlin SJ, Medalie JH, Flocke SA, Zyzanski SJ, Goldbourt U. Epidemiology of intermittent claudication in middle-aged men. *Am J Epidemiol.* **1994** Sep 1;140(5):418–30.
- Blanes JI, Cairols MA, Marrugat J, ESTIME. Prevalence of peripheral artery disease and its associated risk factors in Spain: The ESTIME Study. *Int Angiol.* **2009** Feb;28(1):20–5.
- Paolini JE, Paganini A, Goldstein CE, Lacour G, Bechara Zamudio L, Ferrari J y cols. Acercamiento epidemiológico de la enfermedad arterial periférica en la República Argentina. Resultados de una encuesta nacional multicéntrica. *REVISTA ARGENTINA DE CIRUGÍA CARDIOVASCULAR.* **2012**;X:21–30.
- Ramos R, García-Gil M, Comas-Cufí M, Quesada M, Marrugat J, Elosua R, et al. Statins for Prevention of Cardiovascular Events in a Low-Risk Population With Low Ankle Brachial Index [Internet]. Vol. 67, *Journal of the American College of Cardiology.* **2016**. p. 630–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.11.052>
- Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestergaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* **2009** Oct;38(4):463–74.
- Uhlig K, Levey AS, Sarnak MJ. Traditional cardiac risk factors in individuals with chronic kidney disease. *Semin Dial.* **2003** Mar;16(2):118–27.
- Gluba A, Mikhailidis DP, Lip GYH, Hannam S, Rysz J, Banach M. Metabolic syndrome and renal disease. *Int J Cardiol.* **2013** Apr 5;164(2):141–50.
- Wahl P, Ducasa GM, Fornoni A. Systemic and renal lipids in kidney disease development and progression. *Am J Physiol Renal Physiol.* **2016** Mar 15;310(6):F433–45.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* **2004** Sep 23;351(13):1296–305.
- Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* **2013** Jan 31;(1):CD004816.
- Tonelli M, Lloyd A, Clement F, Conly J, Husereau D, Hemmelgarn B, et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis [Internet]. Vol. 183, *Canadian Medical Association Journal.* **2011**. p. E1189–202. Available from: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.101280>
- Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* **2009** Apr 2;360(14):1395–407.
- Nanna MG, Wang TY, Xiang Q, Goldberg AC, Robinson JG, Roger VL, et al. Sex Differences in the Use of Statins in Community Practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* **2019** Aug;12(8):e005562.
- Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, et al. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: the RIACE Italian multicentre study. *J Intern Med.* **2013** Aug;274(2):176–91.
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* **2015** Apr 16;372(16):1489–99.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* **2015** Apr 16;372(16):1500–9.
- Wang Y, O'Neil A, Jiao Y, Wang L, Huang J, Lan Y, et al. Sex differences in the association between diabetes and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and meta-analysis of 5,162,654 participants. *BMC Med.* **2019** Jul 12;17(1):136.
- Wright AK, Kontopantelis E, Emsley R, Buchan I, Mamas MA, Sattar N, et al. Cardiovascular Risk and Risk Factor Management in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* **2019** Jun 11;139(24):2742–53.
- Gencer B, Koskinas KC, Räber L, Karagiannis A, Nanchen D, Auer R, et al. Eligibility for PCSK9 Inhibitors According to American College of Cardiology (ACC) and European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) Guidelines After Acute Coronary Syndromes [Internet]. Vol. 6, *Journal of the American Heart Association.* **2017**. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/jaha.117.006537>
- Kureshi F, Kennedy KF, Jones PG, Thomas RJ, Arnold SV, Sharma P, et al. Association Between Cardiac Rehabilitation Participation and Health Status Outcomes After Acute Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol.* **2016** Dec 1;1(9):980–8.
- Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995–2014. *Eur Heart J.* **2017** Nov 1;38(41):3056–65.
- Gitt AK, Lautsch D, Ferrières J, De Ferrari GM, Vyas A, Baxter CA, et al. Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease: Results from the Dyslipidemia International Study II. *Atherosclerosis.* **2017** Nov;266:158–66.
- Berwanger O, Santucci EV, de Barros E Silva PGM, Jesuino I de A, Damiani LP, Barbosa LM, et al. Effect of Loading Dose of Atorvastatin Prior to Planned Percutaneous Coronary Intervention on Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome: The SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA.* **2018** Apr 3;319(13):1331–40.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* **2011** Jun;32(11):1345–61.

- Lemos JA de, de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD. Early intensive vs. a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes [Internet]. Vol. 13, ACC Current Journal Review. **2004**. p. 9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.accreview.2004.10.005>
- Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, van Wely M, Camaro C, Kolodziejczak M, et al. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. **2014** May 15;113(10):1753–64.
- Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, et al. Early and Late Benefits of High-Dose Atorvastatin in Patients With Acute Coronary Syndromes [Internet]. Vol. 46, Journal of the American College of Cardiology. **2005**. p. 1405–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.077>
- Schwartz GG, Fayyad R, Szarek M, DeMicco D, Olsson AG. Early, intensive statin treatment reduces “hard” cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome [Internet]. Vol. 24, European Journal of Preventive Cardiology. **2017**. p. 1294–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/2047487317708677>
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. **2001** Apr 4;285(13):1711–8.
- Pokharel Y, Chinnakondepalli K, Vilain K, Wang K, Mark DB, Davies G, et al. Impact of Ezetimibe on the Rate of Cardiovascular-Related Hospitalizations and Associated Costs Among Patients With a Recent Acute Coronary Syndrome: Results From the IMPROVE-IT Trial (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. **2017** May;10(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003201>
- Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, Huber K, Lewis BS, Ferreira J, et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: Analysis From FOURIER. *Circulation*. **2018** Aug 21;138(8):756–66.
- Diaz R, Li QH, Bhatt DL, Bittner VA, Baccara-Dinet MT, Goodman SG, et al. Intensity of statin treatment after acute coronary syndrome, residual risk, and its modification by alirocumab: insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur J Prev Cardiol*. **2020** Jul 27;2047487320941987.
- Patti G, Cannon CP, Murphy SA, Mega S, Pasceri V, Briguori C, et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation*. **2011** Apr 19;123(15):1622–32.
- Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Golia B, Chieffo A, Castelli A, et al. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. **2009** Dec 1;54(23):2157–63.
- Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Kolodziejczak MM, Palmer SC, Dias S, et al. Prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing cardiovascular procedures—a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. **2017** Feb 2;12(2):e0168726.
- Agarwal A, Prasad GVR. Post-transplant dyslipidemia: Mechanisms, diagnosis and management. *World J Transplant*. **2016** Mar 24;6(1):125–34.
- Page RL 2nd, Miller GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient: part IV: drug-drug interactions. *Circulation*. **2005** Jan 18;111(2):230–9.
- Li H-Y, Li B, Wei Y-G, Yan L-N, Wen T-F, Zhao J-C, et al. Higher tacrolimus blood concentration is related to hyperlipidemia in living donor liver transplantation recipients. *Dig Dis Sci*. **2012** Jan;57(1):204–9.
- Shaw SM, Chaggar P, Ritchie J, Shah MKH, Baynes AC, O’Neill N, et al. The efficacy and tolerability of ezetimibe in cardiac transplant recipients taking cyclosporin. *Transplantation*. **2009** Mar 15;87(5):771–5.
- Campillo-Artero C, Ortún V. El análisis de coste-efectividad: por qué y cómo [Internet]. Vol. 69, Revista Española de Cardiología. **2016**. p. 370–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.01.013>
- Sacristán JA, Oliva J, Campillo-Artero C, Puig-Junoy J, Pinto-Prades JL, Dilla T, et al. ¿Qué es una intervención sanitaria eficiente en España en 2020? [Internet]. Vol. 34, Gaceta Sanitaria. **2020**. p. 189–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2019.06.007>
- Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS [Internet]. Vol. 27, Health Economics. **2018**. p. 746–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/hec.3633>
- Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Castilla I, Valcárcel-Nazco C, García-Pérez L, Linertová R, et al. On the Estimation of the Cost-Effectiveness Threshold: Why, What, How? [Internet]. Vol. 19, Value in Health. **2016**. p. 558–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2016.02.020>
- Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. **2007** Dec 1;370(9602):1829–39.
- Collaboration CTT (ctt), Cholesterol Treatment Trialists’ (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials [Internet]. Vol. 376, *The Lancet*. **2010**. p. 1670–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61350-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61350-5)
- Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy [Internet]. Vol. 388, *The Lancet*. **2016**. p. 2532–61. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31357-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31357-5)
- Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of Comparative Efficacy of Increasing Dose of Atorvastatin Versus Rosuvastatin Versus Simvastatin on Lowering Levels of Atherogenic Lipids (from VOYAGER) [Internet]. Vol. 105, *The American Journal of Cardiology*. **2010**. p. 69–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.08.651>
- Heller DJ, Coxson PG, Penko J, Pletcher MJ, Goldman L, Odden MC, et al. Evaluating the Impact and Cost-Effectiveness of Statin Use Guidelines for Primary Prevention of Coronary Heart Disease and Stroke. *Circulation*. **2017** Sep 19;136(12):1087–98.
- Kohli-Lynch CN, Bellows BK, Thanassoulis G, Zhang Y, Pletcher MJ, Vittinghoff E, et al. Cost-effectiveness of Low-density Lipoprotein Cholesterol Level-Guided Statin Treatment in Patients With Borderline Cardiovascular Risk. *JAMA Cardiol*. **2019** Oct 1;4(10):969–77.

- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* **2015** Jun 18;372(25):2387–97.
- Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, Hanson ME, Lowe RS, Lin J, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis.* Aug;223(2):251–61.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* Jun 18;372(25):2387–97.
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* **2015** Apr 16;372(16):1489–99.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* **2015** Jun 18;372(25):2387–97.
- Eisen A, Cannon CP, Blazing MA, Bohula EA, Park J-G, Murphy SA, et al. The benefit of adding ezetimibe to statin therapy in patients with prior coronary artery bypass graft surgery and acute coronary syndrome in the IMPROVE-IT trial [Internet]. Vol. 37, *European Heart Journal.* **2016.** p. 3576–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw377>
- Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation.* **2018** Jan 23;137(4):338–50.
- Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, Huber K, Lewis BS, Ferreira J, et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: Analysis From FOURIER. *Circulation.* **2018** Aug 21;138(8):756–66.
- Bittner V, McGinniss J, Schwartz GG, Bhatt D, Chua T, de Silva HA, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes in women after an acute coronary syndrome: an odyssey outcomes trial analysis [Internet]. Vol. 75, *Journal of the American College of Cardiology.* **2020.** p. 1854. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097\(20\)32481-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097(20)32481-5)
- Almalki ZS, Guo JJ, Alahmari A, Alotaibi N, Thaibah H. Cost-Effectiveness of Simvastatin Plus Ezetimibe for Cardiovascular Prevention in Patients With a History of Acute Coronary Syndrome: Analysis of Results of the IMPROVE-IT Trial. *Heart Lung Circ.* **2018** Jun;27(6):656–65.
- Kongpakwattana K, Ademi Z, Chaiyasothi T, Nathisuwan S, Zomer E, Liew D, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Non-Statins Lipid-Modifying Agents for Secondary Cardiovascular Disease Prevention Among Statin-Treated Patients in Thailand [Internet]. Vol. 37, *PharmacoEconomics.* **2019.** p. 1277–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40273-019-00820-6>
- Cardoso R, Blumenthal RS, Kopecky S, Lopez-Jimenez F, Martin SS. How Low to Go With Lipid-Lowering Therapies in a Cost-effective and Prudent Manner [Internet]. Vol. 94, *Mayo Clinic Proceedings.* **2019.** p. 660–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.08.011>
- da Saude M. Evolocumabe para tratamento de pacientes com hipercolesterolemia familiar homocigótica. CONITEC; Dezembro **2018.** Report No.: 381.
- Kumar N, Varghese S, Ohlow M-A. Cross-country comparison in the evaluation of evolocumab by health technology assessment agencies in England, Canada, and Australia [Internet]. Vol. 3, *Heart and Mind.* **2019.** p. 140. Available from: [http://dx.doi.org/10.4103/hm.hm\\_17\\_19](http://dx.doi.org/10.4103/hm.hm_17_19)
- Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol.* **2006** Apr 17;97(8A):52C – 60C.
- Tonkin A. Faculty Opinions recommendation of Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials [Internet]. Faculty Opinions – Post-Publication Peer Review of the Biomedical Literature. **2014.** Available from: <http://dx.doi.org/10.3410/f.718277727.793490989>
- Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet.* **2012** Aug 11;380(9841):565–71.
- Sattar NA, Ginsberg H, Ray K, Chapman MJ, Arca M, Averna M, et al. The use of statins in people at risk of developing diabetes mellitus: evidence and guidance for clinical practice. *Atheroscler Suppl.* **2014** Jun;15(1):1–15.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* **2010** Nov 13;376(9753):1670–81.
- McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke.* **2012** Aug;43(8):2149–56.
- de Sanidad M. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia. Agencia Española de Medicamentos; 21 de octubre de **2020.** Report No.: IPT, 12/2020.V2.