

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE MEDICINA  
POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS**



**INFORME FINAL**

**“TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE DISLIPIDEMIA EN  
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR BASADO EN LA EVIDENCIA”**

Presentado Por:

Dr. Lee Bairon Nerio Hernández.

Para optar al título de:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Asesor:

Dr. Efraín de Jesús Orellana Rubio

SAN SALVADOR, NOVIEMBRE DE 2020

## INDICE

I.	Introducción	3
II.	Objetivos:	5
	II.1. Objetivo General	5
	II.2. Objetivos específicos	5
III.	Glosario de abreviaturas utilizadas	6
IV.	Descripción del problema	8
	IV.1. Enfermedad cardiovascular y dislipidemia	8
	IV.2. Factores de riesgo	9
	IV.3. Consideraciones fisiopatológicas	10
V.	Descripción de las intervenciones y actividades	17
	V.1. Prevención	17
	V.2. Diagnóstico	19
	V.3. Tratamiento o plan de intervención	22
	V.4. Seguimiento	31
VI.	Flujograma para decisión terapéutica y recomendaciones	33
VII.	Definición de roles por nivel de atención	36
VIII.	Anexos	40
IX.	Bibliografía	46

## I. INTRODUCCION

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de defunción en todo el mundo. Cada año mueren más personas por alguna de estas enfermedades que por cualquier otra causa.

Se calcula que en 2012 murieron 17,5 millones de personas por enfermedades cardiovasculares, lo cual representa el 30% de las defunciones registradas en el mundo; de esas defunciones, aproximadamente 7,4 millones se debieron a cardiopatías coronarias, y 6,7 millones a accidentes cerebrovasculares.

Las enfermedades cardiovasculares afectan en mucha mayor medida a los países de ingresos bajos y medios: más del 80% de las defunciones por esta causa se producen en esos países y afectan casi por igual a hombres y mujeres.

De aquí a 2030, casi 23,6 millones de personas morirán por alguna enfermedad cardiovascular, principalmente por cardiopatías y accidentes cerebrovasculares. Se prevé que estas enfermedades sigan siendo la principal causa de muerte<sup>1</sup>.

La dislipidemia es un factor primario, ampliamente establecido como un factor de riesgo principal independiente para la enfermedad de la arteria coronaria (EAC) así como de las otras enfermedades cardiovasculares, e incluso puede ser un requisito previo para la EAC, que ocurre antes de que otros factores de riesgo importantes entren en juego<sup>2</sup>.

La prevención primaria de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), requiere atención a los factores de riesgo que comienzan temprano en la vida<sup>3</sup>, y a la vez en la enfermedad cardiovascular ya establecida.

Ensayos clínicos aleatorizados a gran escala en prevención primaria, demostraron reducción del riesgo de ECVA con terapia de estatinas de moderada y de alta intensidad; posteriormente, un Ensayo clínico aleatorizado a gran escala en una etnia y población

racialmente diversa, confirmó el beneficio de la terapia con estatina de intensidad moderada, en comparación con placebo, en pacientes de riesgo intermedio<sup>3,4</sup>.

Teniendo en cuenta los datos mencionados cabe destacar que el correcto manejo de las dislipidemias como riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares, representa una estrategia primordial para evitar comorbilidades, sobre todo por la alta prevalencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus en pacientes que consultan en los servicios públicos de salud, específicamente en el Hospital Rosales.

## II. OBEJTIVOS

### Objetivo General:

Describir el mejor manejo de la dislipidemia en el contexto de enfermedad cardiovascular basado en la evidencia.

### Objetivos específicos:

1. Detallar el abordaje de los pacientes con dislipidemia basado en las guías internacionales de la ACC/AHA y ESC/EAS 2019.
2. Describir los fármacos para el manejo de la dislipidemia basado en la evidencia existente en las guías ACC/AHA y ESC/EAS 2019
3. Identificar la disponibilidad de medicamentos para el manejo de las dislipidemias en el sistema Nacional de Salud basado en el cuadro básico de medicamentos
4. Proponer recomendaciones basadas en la evidencia clínica para el manejo de las dislipidemias asociadas a enfermedades cardiovasculares en el sistema nacional de Salud.

### III. ABREVIATURAS UTILIZADAS

ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
ApoB	Apolipoproteína B
ALT	Alanina aminotransferasa
AR	Artritis reumatoide
CETP	Proteína de transferencia de colesteréster
CT	Coleterol Total
cHDL	Coleterol ligado a lipoproteína de alta densidad
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades 10a. edición
CK	Creatin Kinasa
cLD	Colesterol de baja densidad
cLDL	Colesterol ligado a lipoproteinas de baja densidad
CV	Cardiovascular
ECC	Enfermedad cardíaca congestive
ECV	Enfermedad cardiovascular
ECVAE	Enfermedad cardiovascular aterosclerótica
ENC	Enfermedades no comunicantes
ESC	Eropean Society of Cardiology/Sociedad Europea de Cardiología
FR	Factoes de riesgo
GBD	Global Burden disease
HDL	Lipoproteinas de alta densidad
HeHF	Hipercolesterolemia familiar heterocigota
HF	Hipercolesterolemia familiar
HoHF	Hipercolesteroleia familiar homocigota
IDL	Lipoproteína de densidad intermedia
IAM	Infarto agudo de miocardio
IM	Infarto de miocardio
IMC	Indice de masa corporal

i-PCSK9	Inhibidor de la lipoproteína convertase subtilisina/hexina 9
LDL	Lipoproteína de baja densidad
Lp(a)	Lipoproteína
LPL	Lipasa de lipoproteína
OMS	Organización Mundial de la Salud
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TC	Tomografía computarizada
TFG	Tasa de filtración glomerular
TG	Triglicéridos
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

#### IV. DESCRIPCION DEL PROBLEMA

##### ✓ ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y DISLIPIDEMIA

La transición epidemiológica en el siglo XX fue acompañada por una disminución en las muertes y discapacidades provocadas por las enfermedades comunicables, y por un incremento de las enfermedades no comunicables (ENC). De las ENC, la enfermedad cardiovascular (ECV) es por ahora la causa principal de mortalidad y morbilidad a nivel mundial. En 2013, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó El Plan Acción Global 25 x 25, una ambiciosa hoja de ruta para los países con la finalidad de reducir la morbilidad prematura relacionada a las ENC en un 25% para el año 2025. El plan de acción global se enfoca en fortalecer los servicios de salud y las políticas públicas para prevenir y manejar las 4 ENC más frecuentes (ECV, cáncer, diabetes mellitus, y enfermedades respiratorias crónicas), las cuales contribuyen en mayor medida a la morbilidad y mortalidad global, y los 4 principales hábitos relacionados a la salud: consumo de tabaco, dieta, actividad física y consumo de alcohol. De estas 4 enfermedades, las muertes por ECV están entre las más susceptible a cambios rápidos, sugiriendo que, si el ambicioso objetivo es alcanzado, será necesario reducir las muertes por ECV en más del 25%<sup>8</sup>.

El principal recurso de los datos de la carga global de ECV es el proyecto de Carga Global de Enfermedades (CGE o en sus siglas en inglés GBD). La carga de enfermedad comprende las muertes prematuras, expresadas como años de vida perdidos y años vividos con discapacidad. Estos datos son combinados para producir los años de vida ajustados por discapacidad. La ECV es la causa principal de muertes y los ajustados por discapacidad globalmente<sup>8</sup>.

Más de 95% de todas las muertes por ECV son atribuibles a 6 condiciones: enfermedad cardíaca isquémica, stroke, enfermedad cardíaca hipertensiva (que finalmente resultan en falla cardíaca), cardiomiopatía, enfermedad cardíaca reumática (ECR), y fibrilación auricular.



Durante 2019, basados en la clasificación internacional de las enfermedades CIE-10, y según los datos reportados en el Sistema Nacional de Salud Morbimortalidad + Estadísticas Especiales del Ministerio de Salud de El Salvador (SIMMOW)(anexo 1), las muertes relacionadas con enfermedades cardiovasculares por sexo durante 2019 se describen 889 fallecidos para el sexo masculino y 1007 para el sexo femenino, a nivel nacional, y para el Hospital Nacional Rosales(anexo 2) ascienden a 429 fallecidos en total(Enfermedades hipertensivas, Enfermedades cerebrovasculares, otras enfermedades del corazón, Enfermedades isquémicas de corazón, resto de enfermedades del sistema circulatorio), correspondiente a 218 del sexo masculino y 211 para el sexo femenino<sup>9</sup>.

#### ✓ FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo actúan en distintos niveles, particularmente los factores de riesgo individuales para ECV como las influencias conductuales y metabólicas sobre la salud, tales como la dieta, consumo de tabaco, y alcohol. El estudio de casos y controles INTERHEART, examinó los factores de riesgo modificables predominantes para el primer infarto de miocardio (IAM), en 15,152 casos y en 14,820 controles asociados a edad y sexo en 52 países.

Se encontró que 9 factores de riesgo son contabilizados para >90% de la población con riesgo atribuible de IAM<sup>8</sup>. La dislipidemia fue el factor de riesgo en solitario más importante para el primer IAM<sup>8</sup>.

#### Colesterol

La alta carga de lípidos aterogénicos (medida por la concentración de colesterol total, LDL o apolipoproteína B; o el cociente de colesterol total/lipoproteínas de alta densidad, o apolipoproteínas B/apolipoproteína A1) es asociado con un incremento gradual de eventos de ECV. Además, reduciendo los niveles sanguíneos de LDL disminuye el riesgo de ECV, lo cual es consistente en todo el rango de niveles de LDL pretratamiento (Figure 6). El

grado de reducción en ECV es proporcional al grado de disminución de colesterol LDL, y se estima que la reducción de 1 mmol en colesterol LDL en individuos de edad media por 5 años conduce a un 20% de la reducción en el riesgo de ECV. En 2018, la concentración media de colesterol total estandarizado por la edad a nivel mundial en hombres y mujeres fue estimada a 4.64 y 4.76 mmol/L respectivamente. En Norte América, Australia y la mayor parte de Europa, los niveles séricos de colesterol, han disminuido modestamente ( $\approx 4\%$ ) durante los pasados 40 años; y estas regiones aún tienen las medias de colesterol total más altas en el mundo. Al mismo tiempo, las medias en los niveles de colesterol en la población han incrementado continuamente en el Este de Asia, Sur este de Asia, y sur de Asia<sup>8</sup>.

### ✓ CONSIDERACIONES FISIOPATOLOGICAS

#### Lípidos y Lipoproteínas<sup>5</sup>

##### Rol biológico de los lípidos y lipoproteínas

Las lipoproteínas en plasma transportan lípidos a los tejidos para la utilización de energía, depósitos de lípidos, producción de hormonas esteroideas, y formación de ácidos biliares. Las lipoproteínas están formadas por un colesterol esterificado y no esterificado, triglicéridos, y componentes de fosfolípidos y proteínas que reciben el nombre de apolipoproteínas que actúan como componentes estructurales, ligandos para unión de receptores, y activadores o inhibidores de enzimas.

Existen seis mayores lipoproteínas en sangre: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteína de densidad intermedia (IDL), LDL; Lp(a), y HDL.

##### Rol de los lípidos y lipoproteínas en la fisiopatología de aterosclerosis<sup>5</sup>.

Todas las lipoproteínas conteniendo ApoB <70 nm en diámetro, incluyendo lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus partículas remanentes, pueden cruzar la barrera endotelial, especialmente en la presencia de disfunción endotelial, donde pueden ser atrapadas después de la interacción con estructuras extracelulares como los proteoglicanos<sup>5, 10</sup>. Las lipoproteínas que contienen ApoB retenidas en la pared arterial provocan un proceso complejo que lleva al depósito de lípidos y el inicio de un ateroma<sup>11</sup>.

La exposición continua a las lipoproteínas que contienen ApoB conduce a la retención de partículas adicionales a lo largo del tiempo en la pared de la arteria, y al crecimiento y progresión de las placas ateroscleróticas. En promedio, las personas con concentraciones más altas de lipoproteínas que contienen ApoB en plasma retendrán más partículas y acumularán lípidos más rápido, lo que dará como resultado un crecimiento más rápido y la progresión de las placas ateroscleróticas. Debido a que las placas ateroscleróticas crecen con el tiempo a medida que se retienen partículas adicionales de lipoproteínas que contienen ApoB, es probable que el tamaño de la carga total de la placa aterosclerótica se determine tanto por la concentración de cLDL circulante como por otras lipoproteínas que contienen ApoB, y por la duración total de exposición a estas lipoproteínas<sup>12</sup>. Por lo tanto, es probable que la carga total de placa aterosclerótica de una persona sea proporcional a la exposición acumulativa a estas lipoproteínas. Finalmente, el aumento de la carga de la placa aterosclerótica junto con los cambios en la composición de la placa alcanza un punto crítico en el que puede producirse la interrupción de la placa, con la formación de un trombo supra yacente que obstruye de manera aguda el flujo sanguíneo y produce angina inestable, infarto de miocardio (IM) o muerte. Por lo tanto, el riesgo de experimentar un evento agudo enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVAE), aumenta rápidamente a medida que se retienen más lipoproteínas que contienen ApoB y aumenta la carga de la placa aterosclerótica. Esto proporciona la justificación para fomentar un estilo de vida saludable para mantener bajos niveles de lipoproteínas que contienen ApoB durante toda la vida para retrasar la progresión del aterosclerosis; También explica la motivación para recomendar el tratamiento para reducir las cLDL y otras lipoproteínas que contienen

ApoB, tanto para la prevención primaria de ECVAE como para la prevención secundaria de eventos CV recurrentes<sup>12</sup>.

### **Evidencia del efecto causal de los lípidos y lipoproteínas sobre el riesgo de ECV aterosclerótica.**

El colesterol-lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y el riesgo de aterosclerosis<sup>5</sup>

El cLDL en plasma es una medida de la masa de colesterol transportada por las partículas de LDL, la más numerosa de las lipoproteínas que contienen ApoB, y es una estimación de la concentración de LDL circulante.

Numerosos estudios epidemiológicos, estudios de aleatorización mendeliana, y ensayos clínicos randomizados, han demostrado consistentemente una relación logarítmica lineal entre los cambios absolutos en plasma de cLDL y el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica<sup>13-19</sup>. La remarcada consistencia entre estos estudios, adicionalmente a la evidencia biológica y experimental, proporcionan evidencia convincente, de que las cLDL están causalmente asociadas con el riesgo de ECVAE, y que la disminución de cLDL reduce el riesgo de ECVAE proporcionalmente a la reducción absoluta lograda en cLDL<sup>20-22</sup>. Además, los estudios de aleatorización mendeliana han demostrado que la exposición a largo plazo a niveles más bajos de cLDL se asocia con un riesgo mucho menor de eventos CV en comparación con la exposición a corto plazo a niveles más bajos de cLDL (como se logra, por ejemplo, en ensayos randomizados)<sup>17,23</sup>. Estos datos proveen un fuerte apoyo al concepto de que las partículas LDL tienen efectos causal y acumulativo sobre el riesgo de ECVAE. Por lo tanto, el efecto de cLDL sobre el riesgo de ECVAE parece estar determinado tanto por la magnitud absoluta como por la duración total de la exposición a cLDL<sup>21, 22</sup>.

El beneficio clínico de reducir cLDL está determinado por la reducción de partículas circulantes de LDL como las estimadas para ApoB, que generalmente se refleja en una

reducción del colesterol transportado por esas partículas<sup>21, 22, 24</sup>. Por lo tanto, el beneficio clínico de las terapias que reducen el cLDL al reducir la masa de partículas de LDL será proporcional a la reducción absoluta de cLDL, porque, en promedio, la reducción de las partículas de cLDL y LDL será concordante<sup>13, 19, 25, 26</sup>. En contraste, el beneficio clínico de las terapias que disminuyen el cLDL que por un mecanismo pueden modificar dramáticamente su composición, puede no ser proporcional a la reducción absoluta observada en cLDL, pero en cambio se esperaría que sea proporcional al cambio absoluto en la concentración de partícula LDL medida por la reducción en ApoB<sup>21, 22, 24</sup>.

Lipoproteínas ricas en triglicéridos y riesgo de aterosclerosis<sup>5</sup>.

Las partículas VLDL ricas en TG y sus remanentes, transportan la mayoría de los TG circulantes. Por lo tanto, la concentración de TG en plasma refleja la concentración de lipoproteínas circulantes ricas en TG conteniendo ApoB. Niveles de TG elevados en plasma son asociados con un incremento en el riesgo de ECVAE, pero esta asociación se vuelve nula luego de ajustarse para no cHDL, un estimado de la concentración total de todas las lipoproteínas conteniendo ApoB<sup>14</sup>. Del mismo modo, reducir TG con fibratos reduce el riesgo de eventos CV en la misma cantidad que las terapias reductoras de cLDL cuando se mide por unidad de cambio de no cHDL<sup>19</sup>, lo que sugiere que el efecto de los TG plasmáticos en ECVAE está mediado por cambios en la concentración de lipoproteínas ricas en TG como las estimadas para las no cHDL<sup>5</sup>.

Los estudios de aleatorización mendeliana también sugieren que la asociación entre los TG plasmáticos y el riesgo de Enfermedad cardíaca coronaria (ECC) puede ser causal; sin embargo, esta evidencia debe interpretarse con cautela porque casi todas las variantes asociadas con los TG también están asociadas con cHDL, cLDL o Lp(a)<sup>27-30</sup>. Un reciente estudio aleatorizado mendeliano demostró que las variantes de lipoproteína lipasa reductora de TG (LPL) y las variantes del receptor LDL reductor de cLDL tuvieron el mismo efecto sobre el riesgo de ECVAE por cambio de unidad de ApoB, lo que sugiere

que todas las lipoproteínas que contienen ApoB tienen el mismo efecto sobre el riesgo de ECC<sup>24</sup>. Juntos, estos estudios fuertemente sugieren que el efecto causal de las lipoproteínas ricas en TG y sus remanentes sobre el riesgo de ECVAE está determinado por la concentración circulante de partículas que contienen ApoB, más que por el contenido de TG en sí<sup>5</sup>.

Colesterol-lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y el riesgo de aterosclerosis<sup>5</sup>.

La asociación inversa entre cHDL en plasma y el riesgo de ECVAE está entre las asociaciones más consistentes y reproducibles en epidemiología observacional<sup>14, 31</sup>. En contraste, los estudios de aleatorización mendeliana, no proveen pruebas convincentes que cHDL es causalmente asociado con el riesgo de ECVAE<sup>18, 32, 33</sup>.

En cualquier caso, esta evidencia debe ser interpretada con precaución ya que muchas variantes genéticas asociadas con cHDL son también asociadas con cambios direccionalmente opuestos en TG, cLDL o ambos, por lo tanto, hacer estimaciones del efecto de cHDL sobre el riesgo de ECVAE es muy difícil usando el diseño del estudio de aleatorización mendeliana. Además, no hay evidencia de ensayos aleatorizados que incrementando terapéuticamente el cHDL en plasma reduzca el riesgo de eventos CV<sup>34-38</sup>.

En el estudio Efectos de Dalcetrapib en Pacientes con un Síndrome Coronario Agudo Reciente (dal-OUTCOMES), el tratamiento con el inhibidor de la proteína Colesterol ester transferaza (CETP), dalcetrapib aumenta cHDL sin algún otro efecto sobre cLDL o ApoB, pero no reduce el riesgo de eventos CV mayores<sup>36</sup>.

De igual manera, en los estudios Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition with Evacetrapib in Patients at a High-Risk for Vascular Outcomes (ACCELERATE) y Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid Modification (REVEAL), el tratamiento con inhibidores de CETP incrementó más del doble los niveles de cHDL, pero no pareció reducir el riesgo de

eventos de ECVAE mas allá de lo esperado por las modestas reducciones de los niveles de ApoB<sup>21,34,35</sup>.

Además, muchos ensayos aleatorizados han demostrado que el HDL directamente infundido mimetiza incrementos en la concentración plasmática de cHDL, pero no reduce la progresión de la aterosclerosis medida por ultrasonido<sup>39, 40</sup>.

Por lo tanto, actualmente no hay ensayos aleatorizados o evidencia genética para sugerir que al incrementar el cHDL en plasma es probable reducir el riesgo de eventos de ECVAE. Si las terapias que alteran la función de las partículas de HDL reducirán el riesgo de ECVAE es desconocido<sup>5</sup>.

Lipoproteína(a) y riesgo de aterosclerosis<sup>5</sup>.

Lp(a) es una partícula de LDL con una Apo(a) unida covalentemente a su componente ApoB<sup>41</sup>. Posee <70 nm de diámetro y puede fluir libremente a través de la barrera endotelial, donde-al igual que LDL puede ser retenida en la pared arterial y este puede incrementar el riesgo de ECVAE. Los efectos pro-aterogénicos de Lp(a) han sido también atribuidos a efectos procoagulantes pues Lp(a) tiene una estructura similar al plasminógeno, y tiene un efecto pro inflamatorio más probablemente relacionado con la carga de fosfolípidos oxidados transportados por Lp(a)<sup>42</sup>.

Altas concentraciones en plasma de Lp(a) están asociadas con un aumento de riesgo de ECVAE, pero parece ser un muy débil factor de riesgo para muchas personas en comparación con cLDL<sup>43, 44</sup>. En contraste, estudios aleatorizados mendelianos han demostrado consistentemente que la exposición a lo largo de la vida a altos niveles en plasma de Lp(a), esta fuerte y causalmente asociada con un incremento de riesgo de ECVAE<sup>45, 46</sup>. Mientras estudios randomizados que evalúan las terapias que disminuyen Lp(a) por un 30% (incluyendo niacina e inhibidores CETP) no han demostrado evidencia de que disminuir los niveles de Lp(a) reduce el riesgo de ECVAE más allá del que se podría esperar de la reducción observada en lipoproteínas conteniendo ApoB, datos

recientes con inhibidores de PCSK9 han sugerido un posible rol de la disminución de Lp(a) reduciendo el riesgo CV<sup>47</sup>.

Esta evidencia conflictiva parece haber sido reconciliada en el reciente estudio aleatorizado mendeliano que demostró que el efecto causal de Lp(a) sobre el riesgo de ECVAE es proporcional al cambio absoluto en plasma de los niveles de Lp(a). Es importante destacar que este estudio también sugirió que las personas con niveles extremadamente altos de Lp(a) > 180 mg / dL (> 430 nmol / L) pueden tener un mayor riesgo de ECVAE de por vida, similar al de las personas con Hipertrigliceridemia Familiar Heterocigota (HeFH). Debido a que el 90% del nivel de Lp(a) de una persona es hereditario, Lp(a) extremadamente elevada puede representar un nuevo desorden lipídico hereditario que es asociado con un riesgo extremadamente alto a lo largo de la vida de ECVAE y es dos veces más prevalente que HeFH<sup>48</sup>. En cualquier caso, este estudio<sup>48</sup> y otro basado en el estudio Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE)<sup>49</sup>, han demostrado que los cambios absolutos grandes en Lp(a) pueden ser necesarios para producir una reducción clínicamente significativa en el riesgo de evento de ECVAE<sup>5</sup>.



## V. DESCRIPCION DE LAS INTERVENCIONES Y LAS ACTIVIDADES.

### ✓ Prevención.

La evaluación del riesgo de ECVAE sigue siendo la base de prevención primaria<sup>3</sup>. La prevención de ECVAE en una persona determinada debe relacionarse con su riesgo CV total: cuanto mayor es el riesgo, más intensa debe ser la acción<sup>5</sup>. Proporcionar puntajes de riesgo de ECV puede reducir ligeramente los niveles de factores de riesgo de ECV y puede aumentar la prescripción de medicamentos preventivos en personas de mayor riesgo sin evidencia de daño<sup>50</sup>.

Si bien se debe alentar a todas las personas a seguir un estilo de vida saludable para el corazón, estimar el riesgo absoluto a 10 años de ECVAE de un individuo permite igualar la intensidad de las intervenciones preventivas con el riesgo absoluto del paciente, para maximizar el beneficio previsto y minimizar el daño potencial del sobre tratamiento. La estimación de riesgo de ECVAE a 10 años (como en el caso de las guías europeas), se utiliza para guiar la toma de decisiones para muchas intervenciones preventivas, incluido el manejo de lípidos<sup>51, 52</sup>.

### ✓ Riesgo cardiovascular

La predicción del riesgo cardiovascular tiene sus raíces a fines de la década de 1940, cuando los factores de riesgo primarios para las enfermedades cardiovasculares no se entendían bien, con la introducción del Framingham Heart Study<sup>53</sup>. Sin embargo, para los tiempos actuales los criterios de Framingham tienen sus limitaciones y la más importante podría decirse que la población con la cual se desarrolló el estudio, no es representativa por ejemplo de toda la población en USA y menos a nivel global. En el contexto de múltiples algoritmos de predicción de riesgo de ECV imperfectos, el Grupo de trabajo de la American College of Cardiology / American Heart Association (ACC / AHA) Task Practice on Practice Guidelines publicó las ecuaciones de riesgo de cohorte agrupado (PCR) de 2013 para predecir el riesgo a 10 años de un primer evento por ECV aterosclerótica<sup>53</sup>.

El riesgo CV en el contexto de las guías europeas significa la probabilidad de que una persona desarrolle un evento CV aterosclerótico durante un período de tiempo definido. El riesgo total de ECV expresa el efecto combinado de varios factores de riesgo en esta estimación de riesgo<sup>5</sup>.

Identificar a una persona con un riesgo elevado de desarrollar ECV tiene múltiples implicaciones. Idealmente, ese paciente está motivado para realizar modificaciones terapéuticas positivas en el estilo de vida y hacer cambios que afecten positivamente el riesgo de ECV a largo plazo<sup>53</sup>.

En el caso de las guías ESC, el sistema utilizado en pacientes > 40 años es el SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation), que proporciona una estimación del riesgo de evento CV fatal a los diez años<sup>5,54</sup>. Todas las herramientas de estimación de riesgos tienen limitaciones inherentes, y las puntuaciones de riesgo basadas en la población deben interpretarse a la luz de las circunstancias específicas para pacientes individuales<sup>5</sup>.

Como se menciona, existen herramientas que nos pueden ayudar a categorizar a los pacientes o clasificarlos en base a sus características individuales en diferentes niveles de riesgo; aun así, se presentan algunas limitaciones como por ejemplo el considerar a los pacientes menores de 30 años, o no incluir el valor que el estrés psicosocial generan y que pueden implicar un factor de riesgo de ECV, además de no incluir factores protectores dentro de las valoraciones, por lo que algunas nuevas herramientas para el cálculo del riesgo cardiovascular se están desarrollando como el CVRISK<sup>55</sup> el cual incluye los seis factores de riesgo que resultaron ser importantes en el estudio INTERHEART, pero reemplaza la relación ApoB / ApoA con cLDL o colesterol total (CT). También considera dos factores protectores: actividad física y una dieta saludable. Agrega cHDL y TG que pueden modular el riesgo CV y también la edad y el género, la herencia y la presencia de enfermedad CV<sup>55</sup>; CVRISK no es un sustituto de los puntajes de riesgo actuales, sino una herramienta complementaria para evaluar y refinar el riesgo CV individual y la salud cardiovascular ideal.

Puede ser útil para prevenir la enfermedad CV o para mejorar su evolución. Las personas mismas pueden calcularlo para mantener o mejorar su salud<sup>55</sup>.

### ✓ Diagnostico

Previo al manejo de las dislipidemias en el contexto de la ECV se debe determinar y diagnosticar a los pacientes.

La dislipidemia es un estado metabólico anormal que conduce a una alta concentración persistente de lípidos en plasma. Esta condición se puede dividir en tres presentaciones diferentes, hipercolesterolemia (colesterol alto), hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mixta (tanto triglicéridos como el colesterol es alto). El patrón general observado con el colesterol total es que aumentan desde el nacimiento hasta los 2 años de edad y luego se estabilizan. Luego, comienzan a aumentar nuevamente hasta alcanzar un pico justo antes de la pubertad, luego, en la adolescencia, estos niveles disminuyen ligeramente<sup>56</sup>. La dislipidemia se puede heredar genéticamente, en cuyos ejemplos se incluyen hiperlipidemia combinada familiar, hipertrigliceridemia familiar e hiperapobetalipoproteinemia familiar. Sin embargo, hay múltiples factores que se han asociado con esta enfermedad, como el alto IMC, el consumo de alcohol y la circunferencia de la cintura. Además, la dislipidemia puede ser secundaria debido a otra afección médica como; diabetes, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, enfermedad inflamatoria intestinal e infecciones graves. En consecuencia, podemos dividir la dislipidemia en primaria (principalmente familiar, genética) y secundaria (como resultado del estilo de vida o afección médica)<sup>57</sup>.

La dislipidemia es generalmente asintomática y se diagnostica accidentalmente o mediante un cribado. Sin embargo, en casos graves, el paciente puede presentar uno de los síntomas de las complicaciones (enfermedad de las arterias coronarias o periféricas), como dolor en las piernas, dolor en el pecho, mareos, palpitaciones, hinchazón de las extremidades inferiores o las venas (cuello de la nariz o estómago) y desmayos. El primer paso en el proceso del diagnóstico es medir los niveles de CT, TG, y cHDL después de ayuno nocturno. El nivel de cLDL es entonces calculado usando la ecuación de Friedewald ( $cLDL = CT - cHDL - TG/5$ ). El nivel de cLDL puede ser medido por un método homogéneo

especialmente en el caso de un test postprandial o cuando el nivel de TG es 400 mg/dl o mayores<sup>57, 58</sup>.

Los resultados de muchos estudios epidemiológicos realizados en los países occidentales, incluyendo el estudio Framingham, han demostrado que la morbilidad y mortalidad de la enfermedad arterial coronaria incrementa con elevaciones en el nivel de CT (nivel de cLDL)<sup>58</sup>.

Los valores exactos para considerar cada uno de los cuatro lípidos como altos, óptimos o bajos se detallan a continuación en la tabla 1.

Tabla 1. Criterios para diagnóstico de dislipidemia\*

	Bajo	Valor óptimo	Limite alto	Alto	Muy alto
Colesterol T.	-	<200 mg/dl	200-239 mg/dl	≥240 mg/dl	-
LDL	-	<100 mg/dl	130-159 mg/dl	≥160-189 mg/dl	≥190 mg/dl
Triglicéridos	-	<150 mg/dl	150-199 mg/dl	≥200-499 mg/dl	≥500 mg/dl
HDL	<40 mg/dl	>40 mg/dl	-	≥60 mg/dl	-

\*Adaptado de Diagnosis and Management of Dyslipidemia<sup>57</sup>.

La dislipidemia infantil tiene diferentes puntos de corte que se derivan de la norma de población. En general, el colesterol total igual o superior a 200 mg / dL o los valores de cLDL igual o superior a 130 mg/dL se consideran diagnósticos (altos). A pesar de que la dislipidemia en la infancia es típicamente multifactorial, las causas genéticas generalmente se presentan en esta edad con concentraciones muy altas de lípidos<sup>57</sup>.

Los datos del SCORE indican que el riesgo total de un evento de ECV es 3 veces mayor que el riesgo de muerte CV de los varones, de modo tal que un riesgo SCORE del 5% se traduce en un riesgo de ECV del 15% de las variables principales de ECV (mortales y no mortales), para las mujeres es aún mayor y para los pacientes de tercera edad bajo.

Los clínicos suelen pedir que se establezca un umbral de intervención a partir del cual se adopten medidas terapéuticas. Esto es problemático, ya que el riesgo es un continuo y no hay un umbral a partir del cual se pueda indicar automáticamente un fármaco, por ejemplo.

Esto se aplica a todos los factores de riesgo continuos, como el colesterol plasmático o la presión sistólica.

El SCORE nos brinda los siguientes niveles de riesgo, traducidos como la probabilidad de que una persona sufra un evento CV aterosclerótico mortal o no mortal en un periodo de tiempo definido: bajo  $<1\%$ , moderado  $\geq 1\%$  y  $<5\%$ , alto  $\geq 5\%$  y  $<10\%$  muy alto  $>10\%$ ; estos valores junto a otras características individuales nos dan las diferentes categorías de riesgo cardiovascular, y cabe notar que en ellas, el riesgo alto y muy alto incorporan parámetros relacionados con la dislipidemia como colesterol  $> 8$  mmol/l ( $> 310$  mg/dl), cLDL  $> 4,9$  mmol/l ( $> 190$  mg/dl) e Hipercolesterolemia familiar (HF) con ECVAS u otro factor de riesgo mayor respectivamente; esto no quiere decir que se focalizan únicamente en ambas valoraciones, pues las guías de ESC también se recomiendan intervenciones específicas para los distintos valores o niveles de lípidos al juntarlos con los distintos niveles de riesgo cardiovascular calculados son SCORE<sup>5</sup>.

Por otro lado, las guías de ACC/AHA con la finalidad de facilitar intervenciones preventivas, recomiendan para el cribado de los factores de riesgo de ECVAE, aplicando los PCE específicos de raza y sexo (ASCVD Risk Estimator) para estimar el riesgo a 10 años de ECVAE para adultos asintomáticos entre 40 a 75 años de edad. Para el manejo del colesterol en sangre, los adultos son categorizados como bajo ( $<5\%$ ), límite (5 a  $<7.5\%$ ), intermedio (7.5 a  $<20\%$ ), o alto ( $\geq 20\%$ ) riesgo a 10 años<sup>3</sup>.

Estas categorizaciones junto con los factores que aumentan el riesgo (anexo 3), nos dan la pauta para distintas intervenciones.

En ambas guías aparece la introducción de las técnicas de imagen CV como factor modificador del riesgo o reclasificador en pacientes asintomáticos con un riesgo intermedio o límite (ACC/AHA) o bajo, o intermedio (ESC). En el caso de las guías estadounidenses se incluye el calcio coronario medido mediante el score de Agatston a través de la tomografía

computarizada (TC), y en las guías europeas se incluye la visualización de enfermedad coronaria multivazo, con estenosis  $> 50\%$  de dos o más vasos principales en la TC.

También la ecografía vascular carotídea o femoral ha surgido como herramienta para evaluar la carga de enfermedad arteriosclerótica<sup>59-61</sup>. Obtener un resultado de alto riesgo en dichas pruebas (Agatston score > 100 o alto nivel de placas ateroscleróticas en la ecografía) supondría un dato a favor para iniciar tratamiento hipolipemiante en estos pacientes, dado el beneficio demostrado en reducir eventos CV, como se observó en el ensayo HOPE-3<sup>62</sup>

✓ Tratamiento o Plan de Intervención

No se ha definido ningún valor de cLDL a partir del cual desaparezca el beneficio o aparezcan efectos perjudiciales.

Hay una importante variabilidad individual en la respuesta del cLDL a la dieta y los tratamientos farmacológicos, lo que ha justificado un tipo de enfoque adaptado a cada paciente. La reducción del riesgo CV total debe hacerse de manera individualizada y, para lograrlo, es preciso definir los objetivos. El uso de objetivos también ayuda a mejorar la comunicación entre el paciente y el médico<sup>5</sup>.

El enfoque orientado al control de los lípidos se dirige fundamentalmente a reducir el cLDL hasta los valores alcanzados en los grandes estudios clínicos recientes sobre inhibidores de la PCSK9. Entre las recomendaciones u objetivos del manejo de las dislipidemias en el contexto de la prevención primaria y secundaria de ECVAE aportados por la ESC/EAS se encuentran:

cLDL	<p>Riesgo muy alto en prevención primaria o secundaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Régimen terapéutico para alcanzar una reducción <math>\geq 50\%</math> del valor basal y un objetivo de cLDL <math>&lt; 1,4 \text{ mmol/l}</math> (<math>&lt; 55 \text{ mg/dl}</math>)</li> <li>• Sin tratamiento actual de estatinas: probablemente se requiera un tratamiento hipolipemiante de alta intensidad</li> <li>• Con tratamiento actual hipolipemiante: se requiere un aumento de la intensidad del tratamiento</li> </ul>
------	---

	<p>Riesgo alto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Régimen terapéutico para alcanzar una reducción <math>\geq 50\%</math> del valor basal y un objetivo de cLDL <math>&lt; 1.8</math> mmol/l (<math>&lt; 70</math> mg/dl)</li> </ul> <p>Riesgo Moderado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Objetivo <math>&lt; 2.6</math> mmol/l (<math>&lt; 100</math> mg/dl)</li> </ul> <p>Riesgo bajo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Objetivo <math>&lt; 3</math> mmol/l (<math>&lt; 116</math>mg/dl)</li> </ul>
Colesterol no HDL	Los objetivos son $< 2.2$ , $2.6$ y $3.4$ mmol/l ( $< 85$ , $100$ , $130$ mg/dl) para personas con riesgo muy alto, alto y moderado respectivamente
ApoB	Los objetivos secundarios son $< 65$ , $80$ y $100$ mg/dl para personas con riesgo muy alto, alto y moderado respectivamente.
Triglicéridos	No hay un objetivo, pero que sea $< 1.7$ mmol/l ( $150$ mg/dl) indica menor riesgo; los valores más altos indican que se debe buscar otros factores de riesgo.

En cuanto a las guías de la ACC/AHA<sup>3</sup>, quienes valoran el riesgo CV con una herramienta alterna, se proponen las siguientes metas con respecto al manejo de los pacientes con dislipidemia con su respectivo nivel de evidencia (anexo 3):

- ❖ En adultos con riesgo intermedio ( $\geq 7.5\%$  a  $< 20\%$  de riesgo de ECVAE a 10 años), la terapia con estatinas reduce el riesgo de ECVAE, y en el contexto de una discusión de riesgo, si la decisión de iniciar una terapia con estatinas es tomada, una estatina de moderada intensidad debe ser recomendada (I-A)
- ❖ En pacientes con riesgo intermedio ( $\geq 7.5\%$  a  $< 20\%$  de riesgo de ECVAE a 10 años), los niveles de cLDL deben ser reducidos en un 30% o más, y para una reducción óptima del riesgo de ECVAE, especialmente en pacientes con alto riesgo ( $\geq 20\%$  de riesgo de ECVAE a 10 años), los niveles deben ser reducidos en un 50% o más (I-A)

- ❖ En adultos de 40-75 años de edad con diabetes, independientemente del riesgo de estimado a 10 años de ECVAE, terapia con estatinas de moderada intensidad están indicadas (I-A)
- ❖ En pacientes de 20 a 75 años de edad con un nivel de cLDL de 190 mg/dl ( $\geq 4.9$  mmol/L) o más, es recomendado la terapia con estatina máxima tolerada (I-B-R)
- ❖ En adultos con DM quienes tienen múltiples factores de riesgo de ECVAE, es razonable prescribir el tratamiento con estatinas de alta intensidad con la finalidad de reducir los niveles de cLDL en un 50% o más. (IIa B-R)
- ❖ En adultos con riesgo intermedio ( $\geq 7.5\%$  a  $< 20\%$  de riesgo de ECVAE a 10 años), los factores que aumentan el riesgo favorecen el inicio o intensificación de terapias con estatinas (IIa B-R)
- ❖ En adultos con riesgo intermedio ( $\geq 7.5\%$  a  $< 20\%$  de riesgo de ECVAE a 10 años), o adultos con riesgo límite (5% to  $< 7.5\%$  de riesgo de ECVAE a 10 años) seleccionados en quienes el calcio en arteria coronaria es medido con la finalidad de proporcionar una decisión terapéutica, Y:
  - Si el valor de calcio de la arteria coronaria es cero, es razonable retener la terapia con estatinas y reevaluar en 5 a 10 años, siempre que las condiciones de mayor riesgo estén ausentes (ej. Diabetes, historia familiar de Enfermedad coronaria cardíaca prematura, consumo de tabaco);
  - Si el valor del calcio de la arteria coronaria es de 1 a 99, es razonable iniciar terapia con estatinas para pacientes de  $\geq 55$  años de edad;
  - Si el calcio de la arteria coronaria es de 100 o aun mayor o en el percentil 75 o mayor, es razonable iniciar terapia con estatinas. (IIa BNR)
- ❖ En pacientes con riesgo límite (5% to  $< 7.5\%$  de riesgo de ECVAE a 10 años), en la discusión de riesgo, la presencia de factores que aumentan el riesgo (Anexo 4) pueden justificar el inicio de la terapia con estatinas de moderada intensidad (IIb B-R).

Estatinas



Como se puede observar, las estatinas son un pilar fundamental para el manejo de la dislipidemia, y con respecto a la clasificación en base a la intensidad se agrupan de la siguiente manera<sup>63</sup>:

	Alta intensidad	Moderada intensidad	Baja Intensidad
% de cLDL que disminuye según la dosis	$\geq 50\%$	30-49%	$< 30\%$
	Atorvastatina (40 mg) 80 mg Rosuvastatina 20 mg (40 mg)	Atorvastatina 10 mg (20 mg) Rosuvastatina (5 mg) 10 mg Simvastatina 20-40 mg	Simvastatina 10 mg
	...	Pravastatina 40 mg (80mg) Lovastatina 40 mg (80 mg) Fluvastatina XL80mg Fluvastatina 40 mg 2v/d Pitavastatina 1-4 mg	Pravastatina 10-20 mg Lovastatina 20 mg Fluvastatina 20-40 mg

Adaptado de 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/NLA/PCNA Guía para el manejo del colesterol sanguíneo<sup>63</sup>.

Para pacientes con HF y riesgo CV muy alto por antecedentes de ECVAS u otro factor de riesgo mayor, los objetivos de cLDL son una reducción  $\geq 50\%$  del valor basal y un cLDL  $< 1,4$  mmol/l ( $< 55$  mg/dl). En ausencia de ECVAS u otro factor de riesgo mayor, los

pacientes con HF se consideran en riesgo alto, y los objetivos de cLDL son una reducción  $\geq 50\%$  del valor basal y un cLDL  $< 1,8$  mmol/l ( $< 70$  mg/dl)<sup>5</sup>.

Si algo tienen en común las últimas guías publicadas a nivel europeo y estadounidense, es el papel principal que otorgan a las terapias con ezetimibe e i-PCSK9. Si bien en el caso de las guías de la ESC de 2016 ya se mencionaban ambas como una alternativa, en las guías 2019 se presentan con el máximo grado de recomendación para las situaciones previamente comentadas. La adición de estos tratamientos supone un descenso adicional de 15% del c-LDL en el caso de ezetimibe y de 25% en el caso de los i-PCSK9, sumado al 50% de reducción que puede obtenerse con un tratamiento óptimo a máximas dosis de estatinas de alta potencia. La combinación de los tres medicamentos podría alcanzar una reducción de 85% en los niveles de cLD<sup>5, 54</sup> (anexo 5). El papel de otros tratamientos utilizados en la década previa, como fibratos o resinas de intercambio, pasa a ser secundario, debido a las dificultades en su uso: mala tolerancia clínica con un perfil de efectos adversos notorio y en ocasiones sinérgico con el de las estatinas (como puede ser la rabdomiólisis en el caso de los fibratos) y evidencia científica mucho menos potente que la de los grandes ensayos con ezetimibe e i-PCSK9<sup>5, 54, 64</sup>. Hay una mención específica con respecto a los conocidos efectos adversos de las estatinas en las guías de la ESC. Se realiza una clara distinción entre la miopatía por estatinas, con una afectación orgánica clara del músculo, y lo que se denomina statin-associated muscle symptoms (SAMS)<sup>5</sup>, entendiéndose por tal, síntomas musculares que no tendrían una explicación orgánica. Esto se debe a la aparición de estudios ciegos en los que se demostró que la aparición de molestias musculares no era superior en los pacientes tratados con estatinas<sup>65</sup>.

En las guías ESC se mencionan otras terapias novedosas, aunque algunas ya mencionadas en anteriores versiones, de las que se necesitan más estudios que aporten evidencia para su uso, como serían los inhibidores de la CEPT (proteína transportadora de ésteres de colesterol), la lomitapida, el mipomersen, el ácido bempedoico o el inclisiran<sup>54</sup>.

Con respecto a otros trastornos de los lípidos, aumenta el grado de recomendación (hasta clase IIa) para el uso de ácidos grasos omega 3 en el tratamiento de hipertrigliceridemias persistentes a pesar del tratamiento con estatinas<sup>54</sup>.

Es necesario además identificar tratamientos a los cuales los pacientes se ven sometidos por otros tipos de enfermedades, pues la interacción con otros medicamentos puede favorecer o bloquear el efecto de las estatinas, o inclusive potenciar exacerbar.

Fármacos que pueden interactuar con las estatinas metabolizadas por el citocromo P450 y aumentar el riesgo de miopatía y rabdomiólisis<sup>54</sup>:

<b>Fármacos antiinfecciosos</b>	<b>Antagonistas de Calcio</b>	<b>Otros</b>
Itraconazol	Verapamilo	Ciclosporina
Ketoconazol	Diltiazem	Danazol
Posaconazol	Amlodipino	Amiodarona
Eritromicina		Ranolazina
Claritromicina		Zumo de pomelo
Telitromicina		Nefazodona
Inhibidores de la proteasa del VIH		Gemfibrozilo

#### Ezetimibe

El ezetimibe inhibe la absorción intestinal del colesterol biliar o de la dieta sin efectos en la absorción de los nutrientes solubles en grasa. Al inhibir la absorción del colesterol en las vellosidades intestinales (probablemente mediante la interacción con la proteína 1 similar a Niemann-Pick C1 [NPC1L1]), el ezetimibe reduce la cantidad de colesterol que llega al hígado<sup>5</sup>.

Se ha demostrado en estudios clínicos que la prescripción de ezetimibe como tratamiento único a una dosis de 10 mg/día reduce el cLDL de los pacientes hipercolesterolémicos en un 15-22% con bastante variabilidad interindividual<sup>5, 66</sup>. Un metanálisis de ECA con más de 2.700 personas ha demostrado que produjo una reducción de cLDL del 18,5% respecto al placebo<sup>5</sup>. Además, aumentó el cHDL en un 3% y redujo los TG en un 8% y el CT en un 13%. El tratamiento combinado de ezetimibe y una estatina se acompaña de una reducción adicional de la concentración de cLDL del 21-27% en pacientes con hipercolesterolemia con o sin ECV. Para pacientes que no tomaban estatinas previamente,

el tratamiento combinado de ezetimibe y una estatina redujo el cLDL en un 15% adicional respecto a la misma dosis de estatina. También se ha demostrado que esta combinación tiene mayor efecto hipolipemiante que la estrategia de doblar la dosis de estatina (13-20%). En los pacientes que tomaban una estatina, cambiar al tratamiento combinado con ezetimibe aumentó el efecto hipolipemiante en un 11-15%<sup>5</sup>.

La combinación de ezetimibe y quelantes de ácidos biliares (colesevelam, colestipol o colestiramina) produce una reducción adicional de cLDL en un 10-20% comparada con los quelantes de ácidos biliares solos. La ezetimibe combinada con inhibidores de la PCSK9 también aumenta el efecto hipolipemiante<sup>5</sup>.

En el estudio SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis), se evaluó la eficacia de la ezetimibe combinada con simvastatina en pacientes con estenosis aórtica, y en el estudio SHARP (Study of Heart and Renal Protection) se evaluó su efecto en pacientes con ERC<sup>5</sup>.

En el estudio IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) se administró ezetimibe junto con simvastatina (40 mg) a los pacientes con SCA. El cLDL promedio durante el estudio fue 1,8 mmol/l (70 mg/dl) en el grupo de simvastatina y 1,4 mmol/l (55 mg/dl) en el de ezetimibe + simvastatina. Además, se redujeron los accidentes cerebrovasculares en un 21% ( $p = 0,008$ ). No hubo evidencia de daño causado por una reducción adicional del cLDL<sup>5</sup>.

Junto con otros estudios, los resultados del IMPROVE-IT<sup>67</sup> indican que la ezetimibe puede utilizarse como tratamiento de segunda línea junto con estatinas cuando no se alcance el objetivo terapéutico con la máxima dosis de estatinas tolerada o para pacientes que no las toleren o tengan contraindicaciones. No se conocen efectos clínicamente significativos de la

farmacocinética de la ezetimibe asociados con la edad, el sexo o la etnia y no es preciso ajustar la dosis de pacientes con afección hepática leve o insuficiencia renal de leve a grave. La insuficiencia hepática grave asociada con el tratamiento con ezetimibe solo o combinada con estatinas es muy rara. La combinación de ezetimibe con estatina no parece

aumentar la incidencia de la elevación de CK más allá de lo descrito para el tratamiento con estatina<sup>5</sup>.

Inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina.

Desde hace poco se dispone de una nueva clase de fármacos, los inhibidores de la PCSK9, dirigidos a una proteína (la PCSK9) que participa en el control de los receptores de LDL (LDLR). El aumento de la concentración/función de esta proteína en el plasma reduce la expresión de los LDLR una vez que se une a estos receptores, al inducir el catabolismo lisosomal de LDLR y, de esta forma, favorecer el aumento de la concentración plasmática de cLDL. Por el contrario, la concentración/función baja de PCSK9 se asocia con una disminución de la concentración plasmática de cLDL. Debido a que esta unión desencadena la degradación intracelular del LDLR, cuanto menor sea la concentración de PCSK9 circulante, mayor será la expresión de LDLR en la superficie celular, que a su vez producirá una reducción de la concentración del cLDL circulante<sup>5</sup>.

En la actualidad, los únicos inhibidores de la PCSK9 aprobados son 2 anticuerpos monoclonales de origen enteramente humano, el alirocumab y el evolocumab.

En los ensayos clínicos, el alirocumab y el evolocumab, administrados solos o en combinación con estatinas u otros fármacos hipolipemiantes, han reducido la concentración de cLDL en un 60% como promedio, dependiendo de la dosis. Su eficacia parece ser independiente de otros tratamientos en curso. Combinados con un tratamiento intensivo de estatinas, el alirocumab y el evolocumab redujeron el cLDL en un 46-73% respecto al placebo, y en un 30% respecto a la ezetimibe.

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, estos fármacos son eficaces para reducir el cLDL de todos los pacientes capaces de expresar LDLR en el hígado. Por lo tanto, se trata de un enfoque terapéutico eficaz para la inmensa mayoría de los pacientes, incluidos los que tienen Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota (HFHe) y, en menor grado, Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (HFHo) con expresión residual de LDLR. Los pacientes con HFHo deficientes en el receptor responden mal a este tratamiento<sup>5</sup>.

Los inhibidores de la PCSK9 también reducen la concentración de TG y aumentan la de cHDL y apoA-I con una eficacia que depende de la dosis. En los estudios clínicos de fase II, el evolocumab redujo la concentración de TG en un 26% y aumentó el cHDL y la apoA-I en un 9 y un 4% respectivamente; se han descrito resultados similares para el alirocumab<sup>5</sup>.

Recientemente, se han completado 2 grandes estudios: el FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) y el ODYSSEY (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab). La reducción relativa del riesgo de la variable principal varió entre el 15 y el 20%. Ambos estudios tuvieron un periodo de seguimiento relativamente corto y la evidencia procedente de los metanálisis con estatinas indica que los beneficios clínicos de los tratamientos hipolipemiantes aparecen al cabo de 1 año, por lo que es posible que estos estudios hayan subestimado el impacto del tratamiento a más largo plazo<sup>5</sup>

Los Acm anti-PCSK9 se inyectan por vía subcutánea, normalmente en semanas alternas o 1 vez al mes, a diferentes dosis dependiendo del fármaco. No hay riesgo de interacción con otros fármacos administrados por vía oral, ya que no interfieren en su farmacocinética y su farmacodinámica. Entre los efectos secundarios más frecuentes, destacan la irritación en el lugar de la inyección y los síntomas de tipo gripal<sup>68</sup>.

### Fibratos

Los fibratos son agonistas del receptor alfa activado del proliferador de peroxisoma (PPAR- $\alpha$ ) y actúan a través de factores de transcripción regulando diferentes etapas del metabolismo

lipídico y lipoproteínico. Como consecuencia, los fibratos reducen eficazmente la concentración de TG, tanto en ayunas como en el periodo posprandial, y las partículas residuales de lipoproteínas ricas en TG.

Los efectos clínicos de los fibratos varían según el tipo de fármaco, pero se calcula que pueden reducir la concentración de TG en un 50%, la de cLDL en un 20% (aunque se

puede producir un pequeño aumento paradójico de cLDL cuando los TG son altos), y aumentar el cHDL en un 20%. La magnitud del efecto depende mucho de la concentración lipídica basal. Su efecto en las HDL y los TG es significativamente menor (el 5 y el 20% respectivamente) en los estudios de intervención a largo plazo de pacientes con DM2 que no tienen los TG elevados. En general, los fibratos se toleran bien y solo producen efectos secundarios leves; se han descrito trastornos GI en menos del 5% de los pacientes y erupciones cutáneas en el 2%. Los efectos adversos mejor conocidos son la miopatía, las elevaciones de las enzimas hepáticas y la colelitiasis. Se ha documentado un riesgo de miopatía que es 5,5 veces más alto cuando se usa fibrato como tratamiento único (sobre todo gemfibrozilo) que cuando se usa una estatina<sup>5, 69</sup>.

Las recomendaciones en cuanto al uso de medicamentos por parte de las guías hacen notar las grandes deficiencias con respecto a los medicamentos utilizados en el sistema Nacional de Salud puesto que en el cuadro de medicamentos únicamente existen como opciones terapéuticas Atorvastatina, una estatina de moderada/alta intensidad según dosis y Ciprofibrato.

✓ Seguimiento.

Esencialmente el control el seguimiento de los pacientes que son sometidos a tratamiento hipolipemiente debe ser realizado de forma personalizada, es decir, basados en el riesgo de ECVAE de cada individuo así como de sus comorbilidades con la finalidad de valorar el apego al tratamiento y su efectividad<sup>63</sup>, por lo que es necesario realizar determinaciones séricas periódicas de los niveles de colesterol en sangre para monitorizar de forma adecuada si las metas propuestas a cada individuo son alcanzadas.

Hay poca evidencia sobre qué tipo de pruebas se debe realizar para la determinación de lípidos de los pacientes con tratamiento hipolipemiente. Lo mismo ocurre con las pruebas para determinar una posible toxicidad, como la ALT y la CK. Las recomendaciones emanan del consenso general, más que de pautas basadas en la evidencia.

La respuesta terapéutica se puede valorar a las 6-8 semanas tras el inicio del tratamiento, pero la respuesta a los cambios en el estilo de vida puede llevar más tiempo. Como norma general, la analítica de seguimiento tiene lugar a los 6-12 meses, aunque el plazo suele ser arbitrario. Como mínimo se debe determinar el cLDL, pero las decisiones para la atención al paciente probablemente serán más acertadas si se dispone de un perfil lipídico completo que incluya

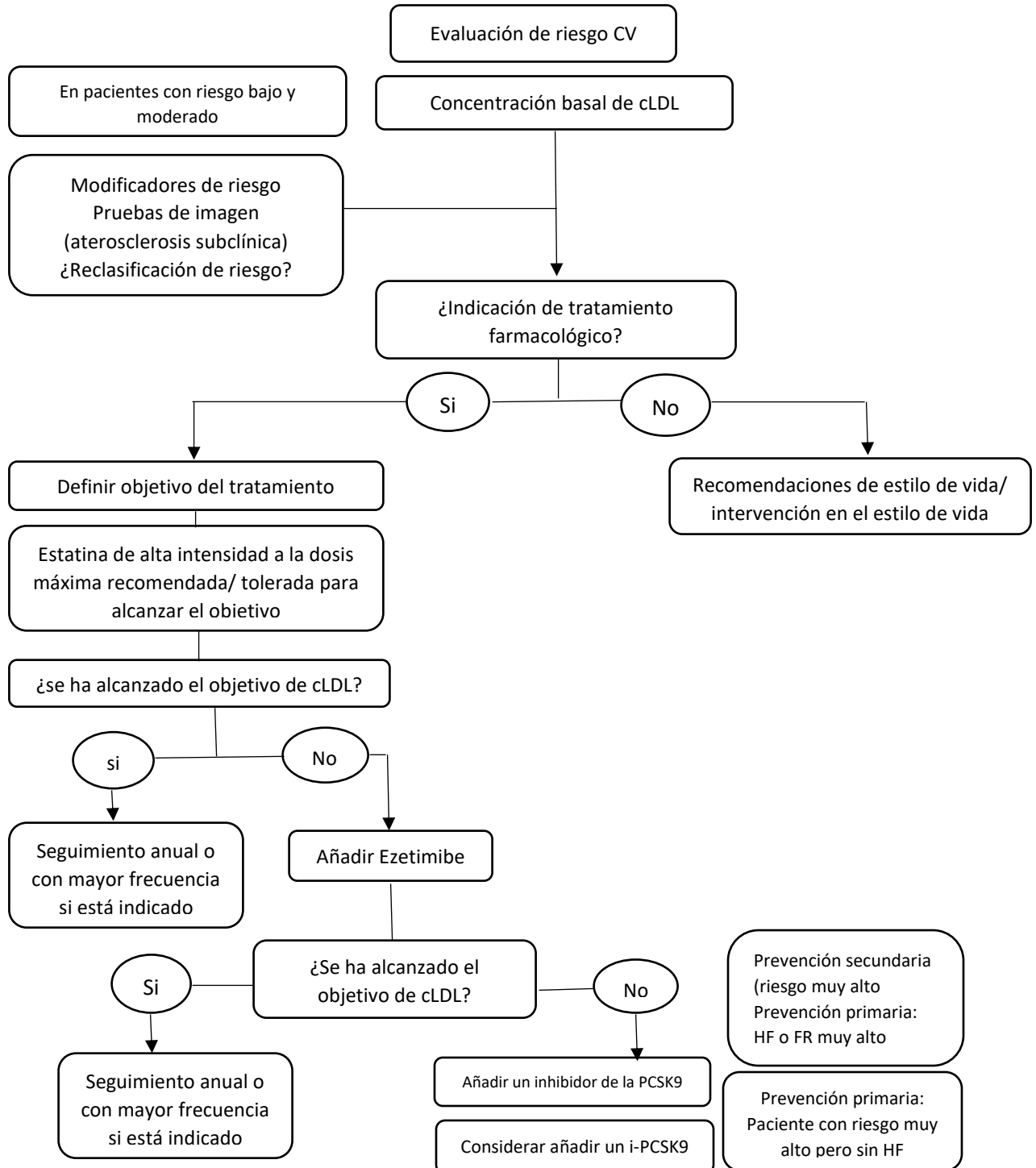
cHDL y TG. También debe analizarse el colesterol no HDL o la apoB y usarlos como dianas terapéuticas secundarias.

Se aconseja realizar analíticas sanguíneas de seguridad que incluyan una determinación basal de ALT y CK desde el momento en que se inicia un tratamiento hipolipemiente, para identificar a los pocos pacientes que tendrán contraindicado el tratamiento. Se debe determinar la CK de los pacientes con riesgo alto de miopatía, sobre todo ancianos con comorbilidades y pacientes con síntomas musculares previos o que tomen medicamentos con posibles interacciones.



## VI. FLUJOGRAMA PARA DECISION TERAPEUTICA Y RECOMENDACIONES

Adaptado de Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias<sup>5</sup>.



- Es importante entrenar al personal de salud para identificar pacientes con riesgo de enfermedad CV, a la fecha existen métodos disponibles para valoración de riesgo inclusive de forma electrónica, facilitando así la categorización de pacientes para decisión de intervención en el contexto de prevención primaria o secundaria.
- En cuanto al tratamiento farmacológico de las dislipidemias, tal cual se observa en el flujograma para decisión terapéutica, se hace mayor énfasis en el uso de estatinas, basadas en el riesgo cardiovascular determinado mediante ESCORE en las guías ESC/EAS 2019, o en base al CVRISK de las guías de ACC/AHA 2019; además la decisión del tipo de estatina a utilizar se realiza en base a la meta terapéutica personalizada, basada en los niveles de riesgo obtenidos y en los valores de cLDL, colesterol total, triglicéridos, HDL, y en algunos casos con determinaciones de apoB.
- En base a la evidencia descrita se recomienda el uso de estatinas en combinación con ezetimibe si las metas propuestas no se logran obtener al intervenir únicamente con estatinas. Ezetimibe brinda un efecto hipolipemiante extra al combinarse con estatinas y proporciona además otros beneficios, entre los cuales el más importante es la baja incidencia de efectos secundarios, específicamente las miopatías, ya que la combinación no potencia dicho efecto colateral de las estatinas.
- El uso de medicamentos más novedosos como los i-PCSK9, trae una reducción adicional a la obtenida entre la combinación de estatinas/ezetimibe, por lo que la triada medicamentosa estatina/ezetimibe/i-PCSK9 debe ser opción ante cuadros de dislipidemia de difícil manejo, especialmente en aquellos pacientes con riesgo de ECVAE muy alto, y sobre todo con los pacientes en los cuales se determine incidencia de hipercolesterolemia familiar.
- Los fibratos han demostrado buena tolerancia y efectos hipolipemiantes sobre los triglicéridos y cLDL, sin embargo la propensión a desarrollar miopatía de hasta 5.5 veces mayor que con estatinas, nos debe alertar a la hora de tomarlo en cuenta para su uso como monoterapia o en combinación con estatinas, tanto así que las guías recomiendan no utilizar la combinación de estatinas y gemfibrozilo; la

incidencia de miopatía al combinar estatinas con otros fibratos, como fenofibrato, bezafibrato o ciprofibrato, es muy baja.

- Es importante revisar y actualizar el cuadro básico de medicamentos con el cual se cuenta en la actualidad en el área de salud pública, tomado en cuenta la evidencia clínica disponible hasta la fecha. Basados en los datos revisados valdría la pena revisar el cuadro básico de medicamentos del sistema Nacional de Salud para valorar ampliar la gama de opciones terapéuticas para el manejo de la dislipidemias, tomando en cuenta que en la mayoría de casos las intervenciones son con finalidades de prevención secundaria

## VII. DEFINICION DE ROLES POR NIVEL DE ATENCION

Para una correcta implementación de las sugerencias previamente mencionadas se deben dividir las funciones en el abordaje de prevención primaria y secundaria de las dislipidemias; tradicionalmente en nuestro país se encuentran tres niveles de atención en los que al adaptar las diferentes sugerencias se pueden categorizar de igual forma basados en la complejidad de los manejos, así además dependiendo de la disponibilidad de recurso especializado en cada nivel de atención.

### a) PRIMER NIVEL DE ATENCION:

- i) la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular puede realizarse en el primer nivel de atención, y esto implica principalmente tanto el diagnóstico como el cálculo de riesgo CV. En el primer nivel de atención con la finalidad de identificar y diagnosticar pacientes con alto riesgo CV y dislipidemias, el Médico General e incluso Médico de Familia puede desempeñar esta función; para el cálculo del riesgo cardiovascular el personal médico puede utilizar las herramientas que tengan disponibles para tal finalidad, incluyendo herramientas electrónicas para el cálculo del riesgo que más se ajuste con el individuo, pudiendo basarse para el cálculo en la herramienta CVRISK que recomiendan las guías norteamericanas o utilizando el sistema SCORE que es el recomendado por las guías europeas. Para el abordaje de los pacientes con riesgo cardiovascular bajo e intermedio como el cambio en estilos de vida, el médico puede apoyarse en otros recursos humanos especializados si se cuentan con ellos como nutricionistas.
- ii) El Médico General o especialista en Medicina Familiar puede iniciar el manejo farmacológico de los pacientes con dislipidemia y con riesgo cardiovascular si es necesario o si las condiciones individuales de cada paciente lo ameritan.
- iii) El Médico General o especialista en Medicina Familiar puede referir a los pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto, y con pobre respuesta al

uso de medicamentos al segundo nivel de atención sobre todo para el abordaje con medicamentos que usualmente ameritan un monitoreo más estricto y por cuyas características individuales como comorbilidades u otras factores que aumentan el riesgo cardiovascular calculado inicialmente, necesitan atención puramente especializada, y tomando en cuenta además la disponibilidad de medicamentos que puedan ser necesarios para alcanzar los objetivos planteados.

b) SEGUNDO NIVEL DE ATENCION:

- i) En el segundo nivel de atención la prevención primaria debe estar enfocada principalmente a los pacientes con alto y muy alto riesgo de ECVAE; aquellos pacientes que son referidos del primer nivel de atención, que generalmente son individuos que ameritan manejo combinado de medicamentos y que a la vez tienen múltiples factores que aumentan el riesgo, por lo que muy probablemente utilizan esquemas de medicamentos asociados a alguna comorbilidad que pueden llegar a tener en alguna medida interacción farmacológica con los medicamentos hipolipemiantes.
- ii) En este caso, el personal médico a cargo debe ser especializado, usualmente el Médico de Familia y el Médico Internista son quienes juegan un papel fundamental en la atención de este tipo de pacientes, sobre todo por el uso de medicamentos combinados y para llevar a cabo un monitoreo complejo para la detección de posibles interacciones medicamentosas y de además los posibles cambios benéficos que puedan llegar a darse con la finalidad de modificar dosificación de los medicamentos intentando evitar así posibles efectos secundarios basados en las características de cada individuo.
- iii) Los pacientes con riesgo alto y muy alto de ECVAE pueden ser manejados en el contexto de prevención primaria en el segundo nivel de atención, sin embargo, si existe un indicio de ECVAE inminente o previa, estos pueden ser referidos al tercer nivel de atención en cuyo caso las intervenciones hacia los

pacientes deben ser reclasificadas como prevención secundaria, y en base al nivel de complejidad de los casos, las intervenciones pueden ser tanto especializadas y subespecializadas

- iv) La contra referencia de pacientes del segundo nivel de atención hacia el primer nivel de atención puede realizarse luego de alcanzar los objetivos previamente planteados siempre y cuando se haya monitorizando el efecto del tratamiento en los niveles séricos de los lípidos, entendiendo que al alcanzar los objetivos el riesgo de un evento CV disminuye con respecto al nivel calculado inicialmente, tomando en cuenta además que el establecimiento de salud a cual será contra referido, cumple con las condiciones para brindar un seguimiento adecuado, entendiéndose como la disponibilidad de personal médico capacitado según la complejidad de cada caso.

#### c) TERCER NIVEL DE ATENCION

- i) La prevención secundaria busca evitar que los pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular, puedan sufrir nuevamente un evento CV; los pacientes a quienes va dirigida esta modalidad son principalmente aquellos que han sufrido algún episodio de infarto agudo de miocardio previo asociado a dislipidemia y otros factores, por lo que su manejo y seguimiento es mucho más complejo y generalmente será necesaria la intervención de muchos subespecialistas, por lo tanto el tercer nivel de atención es el más adecuado para la atención de estos pacientes.
- ii) Los pacientes con muy alto riesgo ECVAE y que previamente han sufrido un evento CV, pueden presentar secuelas dependiendo de la severidad del evento, y además la prevención de un nuevo evento CV amerita la intervención de la mayoría de especialistas dependiendo del tipo de evento CV, por lo que generalmente estos pacientes requieren manejo con Medicina Interna, Cardiología, Endocrinología, Nefrología, Neurología y otras ramas de la medicina, además esto implica el uso de múltiples fármacos con la finalidad

de controlar y disminuir el riesgo de un nuevo evento CV que podría conllevar a un evento fatal.

- iii) La contra referencia de pacientes al segundo nivel debe ser limitada a aquellos pacientes cuyo apego al manejo y control sean óptimos, cuyas secuelas luego de un evento CV sean mínimas y posibiliten retornar a sus actividades normales previas, y en quienes los objetivos en cuanto a niveles séricos de lípidos sean alcanzados, reflejando así una reducción del riesgo CV lo que justificaría su contra referencia al segundo nivel tomando en cuenta la disponibilidad del personal médico especializado para el seguimiento y control de cada caso.

## VIII. ANEXOS

### 1.

**Sistema Nacional de Salud**  
**Morbimortalidad + Estadísticas Vitales**  
 © Ministerio de Salud © Salvador © OPS/ OMS © Salvador

Lee Balbon Nieto Hernandez  
 MINSAL Nivel Central  
 24/08/2020

Consulta por Sexo  
 Parámetros de búsqueda

Del: 01/01/2019  
 Al: 31/12/2019  
 Lista: Lista Internacional de Mortalidad  
 Excluir Capítulos R002 - R99 y Z00.0 - Z99.0  
 Mostrar: primeras 20 causas  
 Establecimiento: [Todos]  
 Servicio: [Todos]  
 Departamento: [Todos]  
 Municipio: [Todos]  
 Edad: [Todos]  
 Diagnóstico: Principal  
 Afiliación: [Todos]  
 Excluir Emergencia

**Mostrar**

**Lista Internacional de Mortalidad por Sexo**  
 Utilizando DIAGNOSTICO PRINCIPAL  
 Periodo del 01/01/2019 al 31/12/2019  
 Nivel central  
 Todo el País

Grupo de causas	Masculino			Femenino			Indeterminado a partir de 2019			Total			Días Estancia			
	Muertes	Egresos	Tasa Letalidad Mortalidad	Muertes	Egresos	Tasa Letalidad Mortalidad	Muertes	Egresos	Tasa Letalidad	Muertes	Egresos	Tasa Letalidad Mortalidad				
000 Neoplasia (C12-C26)	523	8,599	6.08	16.57	525	7,904	6.54	14.79	0	0	1,048	16,503	6.26	15.83	86,417	
001 Insuficiencia renal (N17-N19)	675	7,207	9.37	21.39	270	3,273	8.25	7.81	0	0	945	10,480	9.02	14.09	51,873	
002 Resto de enfermedades del sistema circulatorio (I00-I09, I10-I13, I20-I25, I26-I29)	354	13,858	2.54	11.22	321	17,780	1.81	9.05	0	0	675	31,738	2.13	10.57	113,221	
003 Sección de EMB (E40-E42)	311	467	66.80	9.85	359	533	67.25	10.12	0	0	670	1,000	67.00	9.99	21,856	
004 Enfermedades del hígado (K70-K73)	385	1,824	23.71	12.20	213	1,187	17.94	6.80	0	0	598	3,011	21.27	8.82	15,980	
005 Diabetes Mellitus (E10-E14)	202	4,583	4.40	6.40	371	6,993	5.54	10.45	0	0	573	11,576	5.08	8.55	81,329	
006 Enfermedades respiratorias (J00-J09)	343	1,175	29.88	7.70	267	1,301	20.52	7.52	0	0	610	2,476	20.80	7.81	15,504	
007 Enfermedades hipertensivas (I10-I15)	244	1,991	14.89	7.73	246	3,501	9.84	6.80	0	0	490	4,182	11.77	7.31	17,049	
008 Otras enfermedades del corazón (I20-I25)	195	2,254	8.81	6.18	274	3,999	9.14	7.72	0	0	469	5,283	8.91	6.99	22,446	
009 Resto de enfermedades del sistema respiratorio (J10-J19, J20-J29, J30-J39)	242	2,048	11.82	7.67	214	2,044	10.47	6.03	0	1	0.00	456	4,093	11.14	6.80	21,427
010 Enfermedades hipertivas del corazón (I10-I15)	207	935	22.14	6.56	220	947	23.23	6.20	0	0	427	1,882	22.89	6.37	8,274	
011 Traumatismos por efectos múltiples, acciones del arma (T10-T14)	330	1,511	21.84	10.48	79	489	16.16	2.23	0	0	409	2,000	20.45	6.10	10,879	
012 Ciertas infecciones adquiridas en el período postnatal (T10-T14)	194	13,986	1.39	6.15	139	12,536	1.11	3.82	1	9	11.11	334	26,521	1.26	4.98	145,531
013 Infección, absceso y fístulas agudas, crónicas y de repetición, no clasificadas en otra parte (T10-T14)	196	5,611	2.96	5.26	153	5,453	2.81	4.31	0	0	319	11,064	2.86	4.78	30,882	
014 Traumatismos de la cabeza (T00-T09)	226	2,818	8.34	7.45	64	1,188	5.39	1.80	0	0	290	4,006	7.46	4.46	15,421	
015 Infecciones por protozoos, helmintos y gusanos (B50-B59)	115	1,724	6.67	3.84	134	1,810	8.32	3.78	3	9	33.33	252	3,343	7.54	3.78	24,833
016 Traumatismos mentales y del comportamiento debido al uso de sustancias psicoactivas (F10-F19)	214	3,280	6.56	6.78	9	151	5.96	0.25	0	0	223	3,431	6.54	3.33	16,841	
017 Resto de enfermedades del sistema respiratorio (J10-J19)	105	6,807	1.75	3.33	112	11,842	0.96	3.16	0	0	217	17,649	1.23	3.24	89,780	
018 Resto de trastornos mentales, de la conducta y de la personalidad (F20-F29)	104	1,137	9.15	3.30	112	1,330	8.42	3.16	0	0	216	2,467	8.76	3.22	22,704	



2.

**Sistema Nacional de Salud**  
**Morbimortalidad + Estadísticas Vitales**  
 @Ministerio de Salud @Salvador @OPS/ OMS @Salvador

Lee Dalzon Nieto Hernández  
 MINISAL Nivel Central  
 24/05/2020

Consulta por Sexo  
**Parámetros de búsqueda**

Del: 01/01/2019  
 Al: 31/12/2019  
 Lista: Lista Internacional de Mortalidad  
 Excluir Capítulos: R00.0 - R06 y Z00.0 - Z09.9   
 Mostrar: primeras 20 causas  
 Establecimiento: Hospital Nacional San Salvador SS "Rosales"  
 Servicio: [Todos]  
 Departamento: [Todos]  
 Municipio: [Todos]  
 Edad: [Todos]  
 Diagnóstico: Principal  
 Afiliación: [Todos]  
 Nivel: [Todos]  
 Excluir Emergencia:

**Mostrar**

**Lista Internacional de Mortalidad por Sexo**  
 Utilizando DIAGNOSTICO PRINCIPAL  
 Periodo del 01/01/2019 al 31/12/2019  
 Nivel central  
 Reportados por Hospital Nacional San Salvador SS "Rosales"  
 Todo el País

Grupo de causas	Masculino				Femenino				Indeterminado a partir del 2013			Total				Días
	Muertes	Egresos	Tasa Letalidad	Tasa Mortalidad	Muertes	Egresos	Tasa Letalidad	Tasa Mortalidad	Muertes	Egresos	Tasa Letalidad	Muertes	Egresos	Tasa Letalidad	Tasa Mortalidad	
001 Insuficiencia renal (N17-N19)	271	2,347	11.55	8.59	107	1,159	9.15	3.02	0	0	0	278	3,516	10.75	5.64	19,841
002 Diabetes Mellitus (E10-E14)	97	412	23.54	3.07	181	810	29.67	5.10	0	0	0	278	1,022	27.20	4.15	13,225
003 Enfermedades isquémicas del corazón (I20-I25)	137	588	24.12	4.34	127	391	22.48	3.58	0	0	0	264	959	27.53	3.94	5,254
004 Traumatismos por aflicción cutánea, lesiones del cuero cabelludo (L00-L09)	204	405	50.37	8.46	50	119	42.02	1.41	0	0	0	254	524	46.47	3.79	5,582
005 Estado de intoxicación por alcohol (E50-E59) y por drogas psicoactivas (E60-E69) (E50-E59) (E60-E69)	52	682	7.82	1.85	90	795	7.84	1.89	0	0	0	142	1,477	7.74	1.87	13,132
006 Estado de enfermedades del sistema circulatorio (I00-I09) (I10-I19) (I20-I25)	44	1,154	3.76	1.39	65	1,458	4.46	1.83	0	0	0	109	2,612	4.16	1.83	14,252
007 Leucemia (C84-C92)	54	421	12.83	1.71	41	296	13.76	1.16	0	0	0	95	728	13.03	1.42	8,864
008 Enfermedades cerebrovasculares (I60-I69)	41	145	28.28	1.30	37	135	27.41	1.04	0	0	0	78	280	27.86	1.16	3,250
009 Traumatismos de la cabeza (S00-S09)	56	269	15.18	1.77	22	97	22.68	0.82	0	0	0	78	406	16.74	1.16	3,882
010 Enfermedades del hígado (K70-K73)	36	70	51.43	1.14	38	84	45.24	1.07	0	0	0	74	154	48.05	1.10	2,204
011 Otras enfermedades del corazón (I00-I09)	28	192	14.58	0.89	37	264	14.02	1.04	0	0	0	65	456	14.25	0.97	3,474
012 Tumor maligno de las cavidades del cuerpo y de otros sitios del sistema circulatorio (C30-C39)	36	108	33.33	1.14	17	93	18.28	0.48	0	0	0	53	201	26.37	0.79	4,818
013 Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana VIH (B20-B24)	35	111	21.53	1.11	17	81	27.87	0.48	0	0	0	52	172	30.23	0.78	1,948
014 Síndrome alérgico y trastorno inmunológico por alimentos, medicamentos, o dispositivos médicos (E60-E69)	24	133	18.05	0.75	22	127	17.32	0.82	0	0	0	46	260	17.69	0.89	1,731
015 Trastornos reactivos y del comportamiento debido al uso de sustancias psicoactivas (F10-F19)	37	48	77.08	1.17	2	3	86.87	0.06	0	0	0	39	51	76.47	0.58	195
016 Tumor maligno del estómago del resto y del ano (C15-C18)	18	213	7.51	0.51	21	295	7.12	0.59	0	0	0	37	508	7.28	0.55	3,325
017 Estado de enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y ciertos trastornos que afectan al	21	135	15.56	0.67	15	107	14.02	0.42	0	0	0	36	242	14.88	0.54	2,870

## 3.

Niveles de recomendación y evidencia propuestos por las guías incluidas en este reporte.

## Clases de recomendación

	Definición	Expresiones propuestas	
Clases de recomendación	<i>Clase I</i>	Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo	Se recomienda/está indicado
	<i>Clase II</i>	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia de un determinado tratamiento o procedimiento	
	<i>Clase IIa</i>	El peso de la evidencia/opinión está a favor de su utilidad/eficacia	Se debe recomendar
	<i>Clase IIb</i>	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
	<i>Clase III</i>	Evidencia o acuerdo general en que un determinado tratamiento no es útil/efectivo, y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

©ESC 2019

## Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

©ESC 2019

## Applying Class of Recommendation and Level of Evidence to Clinical Strategies, Interventions, Treatments, or Diagnostic Testing in Patient Care (Updated August 2015)

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE‡
<b>CLASS I (STRONG)</b> <span style="float: right;">Benefit &gt;&gt;&gt; Risk</span> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Is recommended</li> <li>■ Is indicated/useful/effective/beneficial</li> <li>■ Should be performed/administered/other</li> <li>■ Comparative-Effectiveness Phrases†:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B</li> <li>○ Treatment A should be chosen over treatment B</li> </ul> </li> </ul>	<b>LEVEL A</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ High-quality evidence‡ from more than 1 RCT</li> <li>■ Meta-analyses of high-quality RCTs</li> <li>■ One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies</li> </ul>
<b>CLASS IIa (MODERATE)</b> <span style="float: right;">Benefit &gt;&gt; Risk</span> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Is reasonable</li> <li>■ Can be useful/effective/beneficial</li> <li>■ Comparative-Effectiveness Phrases†:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B</li> <li>○ It is reasonable to choose treatment A over treatment B</li> </ul> </li> </ul>	<b>LEVEL B-R (Randomized)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs</li> <li>■ Meta-analyses of moderate-quality RCTs</li> </ul>
<b>CLASS IIb (WEAK)</b> <span style="float: right;">Benefit ≥ Risk</span> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ May/might be reasonable</li> <li>■ May/might be considered</li> <li>■ Usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established</li> </ul>	<b>LEVEL B-NR (Nonrandomized)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies</li> <li>■ Meta-analyses of such studies</li> </ul>
<b>CLASS III: No Benefit (MODERATE)</b> <span style="float: right;">Benefit = Risk</span> <small>(Generally, LOE A or B use only)</small> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Is not recommended</li> <li>■ Is not indicated/useful/effective/beneficial</li> <li>■ Should not be performed/administered/other</li> </ul>	<b>LEVEL C-LD (Limited Data)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution</li> <li>■ Meta-analyses of such studies</li> <li>■ Physiological or mechanistic studies in human subjects</li> </ul>
<b>CLASS III: Harm (STRONG)</b> <span style="float: right;">Risk &gt; Benefit</span> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Potentially harmful</li> <li>■ Causes harm</li> <li>■ Associated with excess morbidity/mortality</li> <li>■ Should not be performed/administered/other</li> </ul>	<b>LEVEL C-EO (Expert Opinion)</b> Consensus of expert opinion based on clinical experience

COR and LOE are determined independently (any COR may be paired with any LOE).

A recommendation with LOE C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although RCTs are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.

\* The outcome or result of the intervention should be specified (an improved clinical outcome or increased diagnostic accuracy or incremental prognostic information).

† For comparative-effectiveness recommendations (COR I and IIa; LOE A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated.

‡ The method of assessing quality is evolving, including the application of standardized, widely used, and preferably validated evidence grading tools; and for systematic reviews, the incorporation of an Evidence Review Committee.

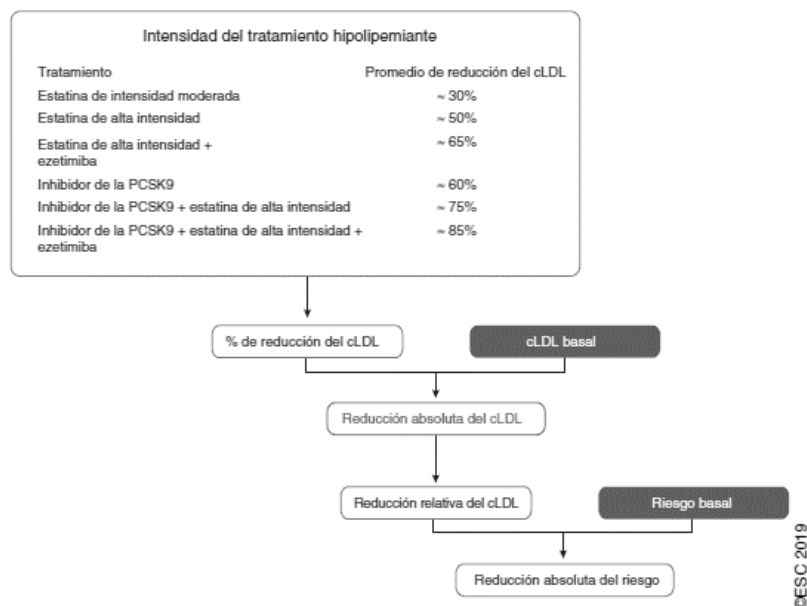
COR indicates Class of Recommendation; EO, expert opinion; LD, limited data; LOE, Level of Evidence; NR, nonrandomized; R, randomized; and RCT, randomized controlled trial.

## 4.

FACTORES QUE AUMENTAN EL RIESGO<sup>3</sup>

- **Historia familiar de ECVAE prematura** (hombres, edad <55 a; mujeres, edad <65 a)
- **Hipercolesterolemia Primaria** (cLDL 160–189 mg/dL [4.1–4.8 mmol/L]; no-cHDL 190–219 mg/dL [4.9–5.6 mmol/L])
- **Síndrome Metabólico** (aumento de la circunferencia de la cintura [por puntos de corte étnicamente apropiados], TG elevados [ $>150$  mg/dL, no en ayunas], presión arterial elevada, glucosa elevada, y cHDL bajo [ $<40$  mg/dL en hombres;  $<50$  mg/dL en mujeres] son factores; al contar 3 se hace diagnóstico)
- **Enfermedad Renal crónica** (TFG 15–59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> con o sin albuminuria; no tratada con diálisis o trasplante renal)
- **Condiciones Inflamatorias crónicas**, como psoriasis, AR, lupus, o HIV/AIDS
- **Historia de menopausia prematura** (antes de la edad de 40 a) e historia de condiciones asociadas a embarazo que aumentan el riesgo de ECVAE, como la preclampsia
- **Raza/etnicidad de alto riesgo** (ejemplo ascendencia de Sur Asia)
- **Lípidos/biomarcadores:** asociados con incremento de riesgo de ECVAE
  - **Hipertrigliceridemia primaria persistentemente elevada** ( $\geq 175$  mg/dL, no en ayunas)
  - **Si son medidos:**
    - **Proteína C reactiva de alta sensibilidad elevada** ( $\geq 2.0$  mg/L)
    - **Lp(a) elevada:** una indicación relativa de su medición es historia familiar de ECVAE prematura. Una Lp(a)  $\geq 50$  mg/dL o  $\geq 125$  nmol/L constituye un factor que aumenta el riesgo, especialmente niveles muy altos de Lp(a).
    - **apoB elevada** ( $\geq 130$  mg/dL): una indicación relativa de su medición puede ser TG  $\geq 200$  mg/dL. Un nivel de  $\geq 130$  mg/dL corresponde a un nivel de cLDL  $>160$  mg/dL y constituye un factor que aumenta el riesgo.
    - **ABI** ( $<0.9$ ) (índice brazo tobillo)

## 5.



Beneficios clínicos esperables de los tratamientos hipolipemiantes. Se puede calcular el beneficio clínico esperable de la reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) para cualquier persona. El efecto depende de la intensidad del tratamiento, la concentración basal de cLDL, la reducción absoluta esperable de cLDL y el riesgo basal estimado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Se debe seleccionar la intensidad del tratamiento según el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica calculado para esa persona para obtener la reducción proporcional de cLDL recomendada. Al multiplicar la reducción proporcional del cLDL por la concentración basal de cLDL de esa persona, se calcula la reducción absoluta esperable de cLDL que es probable que se alcance con ese tratamiento. Debido a que cada 1 mmol/l de reducción absoluta del cLDL se asocia con una reducción del 20% del riesgo CV, las reducciones absolutas de cLDL de mayor magnitud producen reducciones proporcionales del riesgo más grandes. Al multiplicar la reducción proporcional esperable del riesgo para la concentración de cLDL que se ha logrado por el riesgo basal estimado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica de esa persona, se determina la reducción absoluta esperable del riesgo para esa persona. PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina 9.

## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Organización Mundial de la Salud, Enfermedades cardiovasculares, ¿que son las enfermedades cardiovasculares?, datos y cifras [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/about\\_cvd/es/](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/es/)
2. Mahalle N., Garg M. K., Naik S. S., & Kulkarni, M. V. (2014). Study of pattern of dyslipidemia and its correlation with cardiovascular risk factors in patients with proven coronary artery disease. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 18(1), 48–55. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.126532>
3. 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, *Circulation*. 2019;140:e596–e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678
4. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2021–31.
5. François Mach, Colin Baigent, Alberico L Catapano, Konstantinos C Koskinas, Manuela Casula, Lina Badimon, M John Chapman, Guy G De Backer, Victoria Delgado, Brian A Ference, Ian M Graham, Alison Halliday, Ulf Landmesser, Borislava Mihaylova, Terje R Pedersen, Gabriele Riccardi, Dimitrios J Richter, Marc S Sabatine, Marja-Riitta Taskinen, Lale Tokgozoglul, Olov Wiklund, ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 111–188, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
6. Listado Institucional de Medicamentos Esenciales-LIME 1ª versión, Ministerio de Salud 2016, Viceministerio de políticas de Salud, El Salvador, C. A.
7. Ministerio de Salud, Hospital Nacional Rosales, Plan Operativo Anual 2019, enero de 2019.
8. Joseph, P., Leong, D., McKee, M., Anand, S. S., Schwalm, J. D., Teo, K., Mente, A., & Yusuf, S. (2017). Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1: The Epidemiology and Risk Factors. *Circulation research*, 121(6), 677–694. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.308903>
9. Sistema Nacional de Salud Morbimortalidad + Estadísticas Vitales SIMMOV [https://simmow.salud.gob.sv/sexo.php?FormName=buscar&FormAction=search&s\\_fecha=01%2F01%2F2019&s\\_fecha1=31%2F12%2F2019&s\\_lista=224&s\\_causa=20&s\\_est=0&s\\_ser=0&s\\_dep=0&s\\_mun=0&s\\_edad=0&s\\_otrorango1=0&s\\_otrorango2=0&s\\_tipodiag=0&s\\_derhab=&s\\_nivel=0](https://simmow.salud.gob.sv/sexo.php?FormName=buscar&FormAction=search&s_fecha=01%2F01%2F2019&s_fecha1=31%2F12%2F2019&s_lista=224&s_causa=20&s_est=0&s_ser=0&s_dep=0&s_mun=0&s_edad=0&s_otrorango1=0&s_otrorango2=0&s_tipodiag=0&s_derhab=&s_nivel=0)

10. Tabas, I., Williams, K. J., & Borén, J. (2007). Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*, 116(16), 1832–1844. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676890>
11. Borén, J., & Williams, K. J. (2016). The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Current opinion in lipidology*, 27(5), 473–483. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000330>
12. Ference, B. A., Graham, I., Tokgozoglul, L., & Catapano, A. L. (2018). Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(10), 1141–1156. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.046>
13. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J., Holland, L. E., Reith, C., Bhala, N., Peto, R., Barnes, E. H., Keech, A., Simes, J., & Collins, R. (2010). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet (London, England)*, 376(9753), 1670–1681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
14. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio, E., Gao, P., Pennells, L., Kaptoge, S., Caslake, M., Thompson, A., Butterworth, A. S., Sarwar, N., Wormser, D., Saleheen, D., Ballantyne, C. M., Psaty, B. M., Sundström, J., Ridker, P. M., Nagel, D., Gillum, R. F., Ford, I., Ducimetiere, P., Kiechl, S., ... Danesh, J. (2012). Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*, 307(23), 2499–2506. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.6571>
15. Willer, C. J., Schmidt, E. M., Sengupta, S., Peloso, G. M., Gustafsson, S., Kanoni, S., Ganna, A., Chen, J., Buchkovich, M. L., Mora, S., Beckmann, J. S., Bragg-Gresham, J. L., Chang, H. Y., Demirkan, A., Den Hertog, H. M., Do, R., Donnelly, L. A., Ehret, G. B., Esko, T., Feitosa, M. F., ... Global Lipids Genetics Consortium (2013). Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nature genetics*, 45(11), 1274–1283. <https://doi.org/10.1038/ng.2797>
16. Nikpay, M., Goel, A., Won, H. H., Hall, L. M., Willenborg, C., Kanoni, S., Saleheen, D., Kyriakou, T., Nelson, C. P., Hopewell, J. C., Webb, T. R., Zeng, L., Dehghan, A., Alver, M., Armasu, S. M., Auro, K., Bjornes, A., Chasman, D. I., Chen, S., Ford, I., ... Farrall, M. (2015). A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nature genetics*, 47(10), 1121–1130. <https://doi.org/10.1038/ng.3396>
17. Ference, B. A., Yoo, W., Alesh, I., Mahajan, N., Mirowska, K. K., Mewada, A., Kahn, J., Afonso, L., Williams, K. A., Sr, & Flack, J. M. (2012). 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.

- Journal of the American College of Cardiology, 60(25), 2631–2639.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.017>
18. Holmes, M. V., Asselbergs, F. W., Palmer, T. M., Drenos, F., Lanktree, M. B., Nelson, C. P., Dale, C. E., Padmanabhan, S., Finan, C., Swerdlow, D. I., Tragante, V., van Iperen, E. P., Sivapalaratnam, S., Shah, S., Elbers, C. C., Shah, T., Engmann, J., Giambartolomei, C., White, J., Zabaneh, D., ... Casas, J. P. (2015). Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *European heart journal*, 36(9), 539–550. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs571>
  19. Silverman, M. G., Ference, B. A., Im, K., Wiviott, S. D., Giugliano, R. P., Grundy, S. M., Braunwald, E., & Sabatine, M. S. (2016). Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 316(12), 1289–1297. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.13985>
  20. Baigent, C., Keech, A., Kearney, P. M., Blackwell, L., Buck, G., Pollicino, C., Kirby, A., Sourjina, T., Peto, R., Collins, R., Simes, R., & Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators (2005). Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet (London, England)*, 366(9493), 1267–1278. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67394-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67394-1)
  21. Ference, B. A., Ginsberg, H. N., Graham, I., Ray, K. K., Packard, C. J., Bruckert, E., Hegele, R. A., Krauss, R. M., Raal, F. J., Schunkert, H., Watt, G. F., Borén, J., Fazio, S., Horton, J. D., Masana, L., Nicholls, S. J., Nordestgaard, B. G., Van De Sluis, B., Taskinen, M. R., ... Catapano, A. L. (2017). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European heart journal*, 38(32), 2459–2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
  22. Jan Borén, M John Chapman, Ronald M Krauss, Chris J Packard, Jacob F Bentzon, Christoph J Binder, Mat J Daemen, Linda L Demer, Robert A Hegele, Stephen J Nicholls, Børge G Nordestgaard, Gerald F Watts, Eric Bruckert, Sergio Fazio, Brian A Ference, Ian Graham, Jay D Horton, Ulf Landmesser, Ulrich Laufs, Luis Masana, Gerard Pasterkamp, Frederick J Raal, Kausik K Ray, Heribert Schunkert, Marja-Riitta Taskinen, Bart van de Sluis, Olov Wiklund, Lale Tokgozoglu, Alberico L Catapano, Henry N Ginsberg, . (21 June 2020). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 24, Pages 2313–2330, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>



23. Cohen, J. C., Boerwinkle, E., Mosley, T. H., Jr, & Hobbs, H. H. (2006). Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *The New England journal of medicine*, 354(12), 1264–1272. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054013>
24. Ference, B. A., Kastelein, J., Ray, K. K., Ginsberg, H. N., Chapman, M. J., Packard, C. J., Laufs, U., Oliver-Williams, C., Wood, A. M., Butterworth, A. S., Di Angelantonio, E., Danesh, J., Nicholls, S. J., Bhatt, D. L., Sabatine, M. S., & Catapano, A. L. (2019). Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C-Lowering LDLR Variants With Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA*, 321(4), 364–373. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20045>
25. Ference, B. A., Majeed, F., Penumetcha, R., Flack, J. M., & Brook, R. D. (2015). Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 × 2 factorial Mendelian randomization study. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(15), 1552–1561. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.020>
26. Ference, B. A., Robinson, J. G., Brook, R. D., Catapano, A. L., Chapman, M. J., Neff, D. R., Voros, S., Giugliano, R. P., Davey Smith, G., Fazio, S., & Sabatine, M. S. (2016). Variation in PCSK9 and HMGCR and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes. *The New England journal of medicine*, 375(22), 2144–2153. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604304>
27. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar, N., Sandhu, M. S., Ricketts, S. L., Butterworth, A. S., Di Angelantonio, E., Boekholdt, S. M., Ouwehand, W., Watkins, H., Samani, N. J., Saleheen, D., Lawlor, D., Reilly, M. P., Hingorani, A. D., Talmud, P. J., & Danesh, J. (2010). Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet (London, England)*, 375(9726), 1634–1639. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60545-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60545-4)
28. Varbo, A., Benn, M., Tybjaerg-Hansen, A., Jørgensen, A. B., Frikke-Schmidt, R., & Nordestgaard, B. G. (2013). Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(4), 427–436. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.1026>
29. Lewis, G. F., Xiao, C., & Hegele, R. A. (2015). Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. *Endocrine reviews*, 36(1), 131–147. <https://doi.org/10.1210/er.2014-1062>
30. Dron, J. S., & Hegele, R. A. (2017). Complexity of mechanisms among human proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 variants. *Current opinion in lipidology*, 28(2), 161–169. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000386>
31. Prospective Studies Collaboration, Lewington, S., Whitlock, G., Clarke, R., Sherliker, P., Emberson, J., Halsey, J., Qizilbash, N., Peto, R., & Collins, R.

- (2007). 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* (London, England), 370(9602), 1829–1839. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61778-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61778-4)
32. Frikke-Schmidt, R., Nordestgaard, B. G., Stene, M. C., Sethi, A. A., Remaley, A. T., Schnohr, P., Grande, P., & Tybjaerg-Hansen, A. (2008). Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. *JAMA*, 299(21), 2524–2532. <https://doi.org/10.1001/jama.299.21.2524>
33. Voight, B. F., Peloso, G. M., Orho-Melander, M., Frikke-Schmidt, R., Barbalic, M., Jensen, M. K., Hindy, G., Hólm, H., Ding, E. L., Johnson, T., Schunkert, H., Samani, N. J., Clarke, R., Hopewell, J. C., Thompson, J. F., Li, M., Thorleifsson, G., Newton-Cheh, C., Musunuru, K., Pirruccello, J. P., ... Kathiresan, S. (2012). Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* (London, England), 380(9841), 572–580. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60312-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60312-2)
34. Lincoff, A. M., Nicholls, S. J., Riesmeyer, J. S., Barter, P. J., Brewer, H. B., Fox, K., Gibson, C. M., Granger, C., Menon, V., Montalescot, G., Rader, D., Tall, A. R., McErlean, E., Wolski, K., Ruotolo, G., Vangerow, B., Weerakkody, G., Goodman, S. G., Conde, D., McGuire, D. K., ... ACCELERATE Investigators (2017). Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *The New England journal of medicine*, 376(20), 1933–1942. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609581>
35. HPS3/TIMI55–REVEAL Collaborative Group, Bowman, L., Hopewell, J. C., Chen, F., Wallendszus, K., Stevens, W., Collins, R., Wiviott, S. D., Cannon, C. P., Braunwald, E., Sammons, E., & Landray, M. J. (2017). Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *The New England journal of medicine*, 377(13), 1217–1227. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706444>
36. Schwartz, G. G., Olsson, A. G., Abt, M., Ballantyne, C. M., Barter, P. J., Brumm, J., Chaitman, B. R., Holme, I. M., Kallend, D., Leiter, L. A., Leitersdorf, E., McMurray, J. J., Mundl, H., Nicholls, S. J., Shah, P. K., Tardif, J. C., Wright, R. S., & dal-OUTCOMES Investigators (2012). Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *The New England journal of medicine*, 367(22), 2089–2099. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1206797>
37. AIM-HIGH Investigators, Boden, W. E., Probstfield, J. L., Anderson, T., Chaitman, B. R., Desvignes-Nickens, P., Koprowicz, K., McBride, R., Teo, K., & Weintraub, W. (2011). Niacin in patients with low HDL cholesterol levels

- receiving intensive statin therapy. *The New England journal of medicine*, 365(24), 2255–2267. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107579>
38. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray, M. J., Haynes, R., Hopewell, J. C., Parish, S., Aung, T., Tomson, J., Wallendszus, K., Craig, M., Jiang, L., Collins, R., & Armitage, J. (2014). Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *The New England journal of medicine*, 371(3), 203–212. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300955>
39. Andrews, J., Janssan, A., Nguyen, T., Pisaniello, A. D., Scherer, D. J., Kastelein, J. J., Merkely, B., Nissen, S. E., Ray, K., Schwartz, G. G., Worthley, S. G., Keyserling, C., Dasseux, J. L., Butters, J., Girardi, J., Miller, R., & Nicholls, S. J. (2017). Effect of serial infusions of reconstituted high-density lipoprotein (CER-001) on coronary atherosclerosis: rationale and design of the CARAT study. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 7(1), 45–51. <https://doi.org/10.21037/cdt.2017.01.01>
40. Tardif, J. C., Ballantyne, C. M., Barter, P., Dasseux, J. L., Fayad, Z. A., Guertin, M. C., Kastelein, J. J., Keyserling, C., Klepp, H., Koenig, W., L'Allier, P. L., Lespérance, J., Lüscher, T. F., Paolini, J. F., Tawakol, A., Waters, D. D., & Can HDL Infusions Significantly QUICKen Atherosclerosis REGression (CHI-SQUARE) Investigators (2014). Effects of the high-density lipoprotein mimetic agent CER-001 on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *European heart journal*, 35(46), 3277–3286. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu171>
41. Nordestgaard, B. G., & Langsted, A. (2016). Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *Journal of lipid research*, 57(11), 1953–1975. <https://doi.org/10.1194/jlr.R071233>
42. van der Valk, F. M., Bekkering, S., Kroon, J., Yeang, C., Van den Bossche, J., van Buul, J. D., Ravandi, A., Nederveen, A. J., Verberne, H. J., Scipione, C., Nieuwdorp, M., Joosten, L. A., Netea, M. G., Koschinsky, M. L., Witztum, J. L., Tsimikas, S., Riksen, N. P., & Stroes, E. S. (2016). Oxidized Phospholipids on Lipoprotein(a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte Response in Humans. *Circulation*, 134(8), 611–624.
43. Nordestgaard, B. G., Chapman, M. J., Ray, K., Borén, J., Andreotti, F., Watts, G. F., Ginsberg, H., Amarenco, P., Catapano, A., Descamps, O. S., Fisher, E., Kovanen, P. T., Kuivenhoven, J. A., Lesnik, P., Masana, L., Reiner, Z., Taskinen, M. R., Tokgözoğlu, L., Tybjærg-Hansen, A., & European Atherosclerosis Society Consensus Panel (2010). Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *European heart journal*, 31(23), 2844–2853. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq386>

44. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou, S., Kaptoge, S., Perry, P. L., Di Angelantonio, E., Thompson, A., White, I. R., Marcovina, S. M., Collins, R., Thompson, S. G., & Danesh, J. (2009). Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*, 302(4), 412–423. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1063>
45. Clarke, R., Peden, J. F., Hopewell, J. C., Kyriakou, T., Goel, A., Heath, S. C., Parish, S., Barlera, S., Franzosi, M. G., Rust, S., Bennett, D., Silveira, A., Malarstig, A., Green, F. R., Lathrop, M., Gigante, B., Leander, K., de Faire, U., Seedorf, U., Hamsten, A., ... PROCARDIS Consortium (2009). Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *The New England journal of medicine*, 361(26), 2518–2528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902604>
46. Kamstrup, P. R., Tybjaerg-Hansen, A., Steffensen, R., & Nordestgaard, B. G. (2009). Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA*, 301(22), 2331–2339. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.801>
47. O'Donoghue, M. L., Fazio, S., Giugliano, R. P., Stroes, E., Kanevsky, E., Gouni-Berthold, I., Im, K., Lira Pineda, A., Wasserman, S. M., Češka, R., Ezhov, M. V., Jukema, J. W., Jensen, H. K., Tokgözoğlu, S. L., Mach, F., Huber, K., Sever, P. S., Keech, A. C., Pedersen, T. R., & Sabatine, M. S. (2019). Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation*, 139(12), 1483–1492. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184>
48. Burgess, S., Ference, B. A., Staley, J. R., Freitag, D. F., Mason, A. M., Nielsen, S. F., Willeit, P., Young, R., Surendran, P., Karthikeyan, S., Bolton, T. R., Peters, J. E., Kamstrup, P. R., Tybjærg-Hansen, A., Benn, M., Langsted, A., Schnohr, P., Vedel-Krogh, S., Kobylecki, C. J., Ford, I., ... European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition–Cardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium (2018). Association of LPA Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA cardiology*, 3(7), 619–627. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.1470>
49. Parish, S., Hopewell, J. C., Hill, M. R., Marcovina, S., Valdes-Marquez, E., Haynes, R., Offer, A., Pedersen, T. R., Baigent, C., Collins, R., Landray, M., Armitage, J., & HPS2-THRIVE Collaborative Group (2018). Impact of Apolipoprotein(a) Isoform Size on Lipoprotein(a) Lowering in the HPS2-THRIVE Study. *Circulation. Genomic and precision medicine*, 11(2), e001696. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.117.001696>
50. Karmali KN, Persell SD, Perel P, Lloyd-Jones DM, Berendsen MA, Huffman MD. Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD006887. DOI: 10.1002/14651858.CD006887.pub4

51. Grundy, S. M., Stone, N. J., Bailey, A. L., Beam, C., Birtcher, K. K., Blumenthal, R. S., Braun, L. T., de Ferranti, S., Faiella-Tommasino, J., Forman, D. E., Goldberg, R., Heidenreich, P. A., Hlatky, M. A., Jones, D. W., Lloyd-Jones, D., Lopez-Pajares, N., Ndumele, C. E., Orringer, C. E., Peralta, C. A., Saseen, J. J., ... Yeboah, J. (2019). 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(24), 3168–3209. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.002>
52. Stone, N. J., Robinson, J. G., Lichtenstein, A. H., Bairey Merz, C. N., Blum, C. B., Eckel, R. H., Goldberg, A. C., Gordon, D., Levy, D., Lloyd-Jones, D. M., McBride, P., Schwartz, J. S., Shero, S. T., Smith, S. C., Jr, Watson, K., Wilson, P. W., & American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (2014). 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(25 Pt B), 2889–2934. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.002>
53. Firnhaber J. M. (2018). CV risk prediction tools: Imperfect, Yes, but are they serviceable?. *The Journal of family practice*, 67(9), E3–E8.
54. Sánchez Vega, Juan Diego, & Zamorano Gómez, José Luis. (2019). Evolución en el manejo de las dislipemias: análisis comparativo de las guías ESC 2019 versus ACC/AHA 2018. *Revista Uruguaya de Cardiología*, 34(3), 381-400. Epub 01 de diciembre de 2019. <https://dx.doi.org/10.29277/cardio.34.3.27>
55. Zdrenghea, D., Guşetu, G., Zdrenghea, M., Cismaru, G., Caloian, B., Vaidean, G., & Pop, D. (2019). CV RISK - A new relative cardiovascular risk score. *Medical hypotheses*, 132, 109362. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109362>
56. Rhee, E. J., Kim, H. C., Kim, J. H., Lee, E. Y., Kim, B. J., Kim, E. M., Song, Y., Lim, J. H., Kim, H. J., Choi, S., Moon, M. K., Na, J. O., Park, K. Y., Oh, M. S., Han, S. Y., Noh, J., Yi, K. H., Lee, S. H., Hong, S. C., & Jeong, I. K. (2019). 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia. *The Korean journal of internal medicine*, 34(4), 723–771. <https://doi.org/10.3904/kjim.2019.188>
57. Halawani, A. F. M., Alahmari, Z. S., Asiri, D. A., Albraheem, A. A., Alsubaie, A. M. A., Alqurashi, A. G., ...Alghamdi, M. S. S. (2019). Diagnosis and Management of Dyslipidemia. *Archives of Pharmacy Practice*, 10(4), 67+.
58. Teramoto, T., Sasaki, J., Ueshima, H., Egusa, G., Kinoshita, M., Shimamoto, K., Daida, H., Biro, S., Hirobe, K., Funahashi, T., Yokote, K., Yokode, M., &

- Japan Atherosclerosis Society (JAS) Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis (2007). Diagnostic criteria for dyslipidemia. Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases for Japanese. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 14(4), 155–158. <https://doi.org/10.5551/jat.e537>
59. Mortensen, M. B., Falk, E., Li, D., Nasir, K., Blaha, M. J., Sandfort, V., Rodriguez, C. J., Ouyang, P., & Budoff, M. (2018). Statin Trials, Cardiovascular Events, and Coronary Artery Calcification: Implications for a Trial-Based Approach to Statin Therapy in MESA. *JACC. Cardiovascular imaging*, 11(2 Pt 1), 221–230. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.01.029>
  60. Sillesen, H., Sartori, S., Sandholt, B., Baber, U., Mehran, R., & Fuster, V. (2018). Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *European heart journal cardiovascular Imaging*, 19(9), 1042–1050. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex239>
  61. Perrone-Filardi, P., Achenbach, S., Möhlenkamp, S., Reiner, Z., Sambucetti, G., Schuijf, J. D., Van der Wall, E., Kaufmann, P. A., Knuuti, J., Schroeder, S., & Zellweger, M. J. (2011). Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *European heart journal*, 32(16), 1986–1993b. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq235>
  62. Yusuf, S., Bosch, J., Dagenais, G., Zhu, J., Xavier, D., Liu, L., Pais, P., López-Jaramillo, P., Leiter, L. A., Dans, A., Avezum, A., Piegas, L. S., Parkhomenko, A., Keltai, K., Keltai, M., Sliwa, K., Peters, R. J., Held, C., Chazova, I., Yusuf, K., ... HOPE-3 Investigators (2016). Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine*, 374(21), 2021–2031. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600176>
  63. Grundy, S. M., Stone, N. J., Bailey, A. L., Beam, C., Birtcher, K. K., Blumenthal, R. S., Braun, L. T., de Ferranti, S., Faiella-Tommasino, J., Forman, D. E., Goldberg, R., Heidenreich, P. A., Hlatky, M. A., Jones, D. W., Lloyd-Jones, D., Lopez-Pajares, N., Ndumele, C. E., Orringer, C. E., Peralta, C. A., Saseen, J. J., ... Yeboah, J. (2019). 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*, 139(25), e1082–e1143. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625>

64. Taylor, F., Huffman, M. D., Macedo, A. F., Moore, T. H., Burke, M., Davey Smith, G., Ward, K., & Ebrahim, S. (2013). Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013(1), CD004816. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004816.pub5>
65. Gupta, A., Thompson, D., Whitehouse, A., Collier, T., Dahlof, B., Poulter, N., Collins, R., Sever, P., & ASCOT Investigators (2017). 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. *Lancet (London, England)*, 389(10088), 2473–2481. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31075-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31075-9)
66. Zhan S, Tang M, Liu F, Xia P, Shu M, Wu X. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 11. Art. No.: CD012502. DOI: 10.1002/14651858.CD012502.pub2.
67. Cannon, C. P., Blazing, M. A., Giugliano, R. P., McCagg, A., White, J. A., Theroux, P., Darius, H., Lewis, B. S., Ophuis, T. O., Jukema, J. W., De Ferrari, G. M., Ruzyllo, W., De Lucca, P., Im, K., Bohula, E. A., Reist, C., Wiviott, S. D., Tershakovec, A. M., Musliner, T. A., Braunwald, E., ... IMPROVE-IT Investigators (2015). Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England journal of medicine*, 372(25), 2387–2397. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
68. Cicero, A. F., Tartagni, E., & Ertek, S. (2014). Safety and tolerability of injectable lipid-lowering drugs: a review of available clinical data. *Expert opinion on drug safety*, 13(8), 1023–1030. <https://doi.org/10.1517/14740338.2014.932348>
69. Jakob T, Nordmann AJ, Schandelmaier S, Ferreira-González I, Briel M. Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD009753. DOI: 10.1002/14651858.CD009753.pub2.