

Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Mexican clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of dyslipidemias and atherosclerotic cardiovascular disease

Abel A. Pavía-López¹, Marco A. Alcocer-Gamba^{1,2}, Edith D. Ruiz-Gastelum³, José L. Mayorga-Butrón^{4,5}, Roopa-Mehta⁶, Filiberto A. Díaz-Aragón^{3,4}, Jorge A. Aldrete-Velasco⁷, Nitzia López-Juárez^{8,11}, Ivette Cruz-Bautista^{6,11}, Adolfo Chávez-Mendoza⁸, Nikos C. Secchi-Nicolás⁹, Francisco J. Guerrero-Martínez^{1,10}, Jorge E. Cossio-Aranda¹, Victoria Mendoza-Zubieta¹¹, Guillermo Fanghanel-Salmon¹⁰, Martha Valdivia-Proa¹³, Luis Olmos-Domínguez⁸, Carlos A. Aguilar-Salinas⁶, Luis Dávila-Maldonado¹⁴, Armando Vázquez-Rangel¹³, Vanina Pavia-Aubry¹⁵, María de los A. Nava-Hernández^{1,2}, Carlos A. Hinojosa-Becerril¹⁶, Juan C. Anda-Garay^{9,18}, Manuel O. de los Ríos-Ibarra¹, Ana C. Berni-Betancourt¹, Julio López-Cuellar¹, Diego Araiza-Garaygordobil¹, Romina Rivera-Reyes^{1,2}, Gabriela Borrayo-Sánchez^{3,17}, Mónica Tapia-Hernández¹², Claudia V. Cano-Nigenda¹², Arturo Guerra-López³, Josué Elías-López⁸, Marco A. Figueroa-Morales¹⁹, Bertha B. Montañón-Velázquez²⁰, Liliana Velasco-Hidalgo⁵, Ana L. Rodríguez-Lozano⁴, Claudia Pimentel-Hernández⁵, María M. Baquero-Hoyos⁵, Felipe Romero-Moreno⁵ y Mario Rodríguez-Vega²⁰

¹Sociedad Mexicana de Cardiología, Ciudad de México, México; ²Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro, Qro., México; ³Asociación Nacional de Cardiólogos de México, Ciudad de México, México; ⁴Departamento de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México; ⁵Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México; ⁶Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México; ⁷Comité Normativo Nacional de Medicina General, Ciudad de México, México; ⁸Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México; ⁹Colegio de Medicina Interna de México, Ciudad de México, México; ¹⁰Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis y sus Complicaciones, Ciudad de México, México; ¹¹Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, Ciudad de México, México; ¹²Colegio Nacional de Medicina Geriátrica, Ciudad de México, México; ¹³Academia Mexicana de Neurología, Ciudad de México, México; ¹⁴Instituto Mexicano de Investigaciones Nefrológicas, Ciudad de México, México; ¹⁵Departamento de Salud Pública, Universidad de Miami, Miami, Florida; ¹⁶Sociedad Mexicana de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular, Ciudad de México, México; ¹⁷Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México; ¹⁸Hospital de especialidades Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México; ¹⁹Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México; ²⁰Ibero American Agency for Development & Assessment of Health Technologies (A²DAHT), Ciudad de México, México

Fecha de recepción: 01-01-2022

Fecha de aceptación: 14-01-2022

DOI: 10.24875/ACM.M22000081

Disponible en internet: 11-03-2022

Arch Cardiol Mex. 2022;92(Supl):1-62

www.archivoscardiologia.com

Resumen

Antecedentes: Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa mundial de mortalidad y México no es la excepción. Los datos epidemiológicos obtenidos en 1990 mostraron que los padecimientos cardiovasculares representaron el 19.8% de todas las causas de muerte en nuestro país; esta cifra se incrementó de manera significativa a un 25.5% para 2015. Diversas encuestas nacionales sugieren que más del 60% de la población adulta tiene al menos un factor de riesgo para padecer enfermedades cardiovasculares (obesidad o sobrepeso, hipertensión, tabaquismo, diabetes, dislipidemias). Por otro lado, datos de la Organización Panamericana de la Salud han relacionado el proceso de aterosclerosis como la primer causa de muerte prematura, reduciendo la expectativa de vida de manera sensible, lo que tiene una enorme repercusión social.

Objetivo: Este documento constituye la guía de práctica clínica (GPC) elaborada por iniciativa de la Sociedad Mexicana de Cardiología en colaboración con la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, A.C., Asociación Nacional de Cardiólogos de México, A.C., Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis y sus Complicaciones, A.C., Comité Normativo Nacional de Medicina General, A.C., Colegio Nacional de Medicina Geriátrica, A.C., Colegio de Medicina Interna de México, A.C., Sociedad Mexicana de Angiología y Cirugía Vascular y Endovenosa, A.C., Instituto Mexicano de Investigaciones Nefrológicas, A.C. y la Academia Mexicana de Neurología, A.C.; con el apoyo metodológico de la Agencia Iberoamericana de Desarrollo y Evaluación de Tecnologías en Salud, con la finalidad de establecer recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible y consensuadas por un grupo interdisciplinario de expertos. El objetivo de este documento es el de brindar recomendaciones basadas en evidencia para ayudar a los tomadores de decisión en el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en nuestro país. **Material y métodos:** Este documento cumple con estándares internacionales de calidad, como los descritos por el Instituto de Medicina de EE.UU., el Instituto de Excelencia Clínica de Gran Bretaña, la Red Colegiada para el Desarrollo de Guías de Escocia y la Red Internacional de Guías de Práctica Clínica. Se integró un grupo multidisciplinario de expertos clínicos y metodólogos con experiencia en revisiones sistemáticas de la literatura y el desarrollo de guías de práctica clínica. Se consensó un documento de alcances, se establecieron las preguntas clínicas relevantes, se identificó de manera exhaustiva la mejor evidencia disponible evaluada críticamente en revisiones sistemáticas de la literatura y se desarrollaron las recomendaciones clínicas. Se utilizó la metodología de Panel Delphi modificado para lograr un nivel de consenso adecuado en cada una de las recomendaciones contenidas en esta GPC. **Resultados:** Se consensaron 23 preguntas clínicas que dieron origen a sus respectivas recomendaciones clínicas. **Conclusiones:** Esperamos que este documento contribuya a la mejor toma de decisiones clínicas y se convierta en un punto de referencia para los clínicos y pacientes en el manejo de las dislipidemias y esto contribuya a disminuir la morbilidad y mortalidad derivada de los eventos cardiovasculares ateroscleróticos en nuestro país.

Palabras clave: Dislipidemias. Enfermedad cardiovascular. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Guía de práctica clínica. Revisiones sistemáticas.

Abstract

Background: Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality worldwide and Mexico is no exception. The epidemiological data obtained in 1990 showed that cardiovascular diseases represented 19.8% of all causes of death in our country. This figure increased significantly to 25.5% for 2015. Some national surveys suggest that more than 60% of the adult population has at least one risk factor for cardiovascular disease (obesity or overweight, hypertension, smoking, diabetes, dyslipidemias). On the other hand, data from the Pan American Health Organization have linked the process of atherosclerosis as the first cause of premature death, significantly reducing life expectancy, which has enormous social repercussions.

Objective: This document constitutes the Clinical Practice Guide (CPG) prepared at the initiative of the Mexican Society of Cardiology in collaboration with the Mexican Society of Nutrition and Endocrinology, AC, National Association of Cardiologists of Mexico, AC, Mexican Association for the Prevention of Atherosclerosis and its Complications, AC, National Normative Committee of General Medicine, AC, National College of Geriatric Medicine, AC, College of Internal Medicine of Mexico, AC, Mexican Society of Angiology and Vascular and Endovenous Surgery, AC, Mexican Institute of Research Nephrological, AC and the Mexican Academy of Neurology, A.C.; with the methodological support of the Ibero-American Agency for the Development and Evaluation of Health Technologies, in order to establish recommendations based on the best available evidence and agreed upon by an interdisciplinary group of experts. The objective of this document is to provide evidence-based recommendations to help decision makers in the diagnosis and treatment of dyslipidemias in our country. **Material and methods:** This document complies with international quality standards, such as those described by the Institute of Medicine of the USA, the Institute of Clinical Excellence of Great Britain, the Scottish Intercollegiate Guideline Network and the Guidelines International

Network. A multidisciplinary group of clinical experts and methodologists with experience in systematic reviews of the literature and the development of clinical practice guidelines was formed. A scope document was agreed upon, relevant clinical questions were established, the best available evidence critically evaluated in systematic literature reviews was exhaustively identified, and clinical recommendations were developed. The modified Delphi Panel methodology was used to achieve an adequate level of consensus in each of the recommendations contained in this CPG. Results: 23 clinical questions were agreed upon which gave rise to their respective clinical recommendations. Conclusions: We consider that this document contributes to better clinical decision-making and becomes a point of reference for clinicians and patients in the management of dyslipidemias and this contributes to reducing the morbidity and mortality derived from atherosclerotic cardiovascular events in our country.

Keywords: Dyslipidemias. Cardiovascular disease Atherosclerotic cardiovascular disease. Clinical practice guide. Systematic reviews.

Antecedentes

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) relacionadas con el proceso de aterosclerosis (ECVA) comprenden la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad vascular cerebral y la insuficiencia arterial periférica. Estos padecimientos constituyen la principal causa de morbilidad en todo el mundo, y junto con la diabetes tipo 2 (DT2), la principal causa de muerte prematura, de manera particular en el hombre; y una de las principales causas de discapacidad¹.

Se estima que los eventos cardiovasculares causaron 17.8 millones de decesos en 2017 alrededor del mundo y, además, el 80% de los fallecimientos ocurrieron en países de ingresos bajo y medios, explicado por una parte por la transición epidemiológica. Se espera que esta cifra se incremente a 25 millones para 2020¹. El Estudio para medir el Impacto Global de la Enfermedad (*Global Burden of Disease Study*) fue una iniciativa patrocinada por el Banco Mundial y la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1991. Los resultados hasta 2015² hacen evidente que la disminución dramática en la mortalidad secundaria a ECVA que se ha visto en los últimos 25 años en países desarrollados no se ha observado en muchas regiones del mundo, sobre todo en países de ingreso medio, a pesar de los avances tecnológicos en el diagnóstico y tratamiento de estos padecimientos². En los países de ingreso bajo o medio, las personas presentan estos padecimientos a edades más tempranas, las padecen más tiempo y fallecen a menor edad que en países de ingresos altos. La enfermedad isquémica cardíaca y las enfermedades cerebrovasculares contaron para un poco más del 85% del total de las defunciones por ECVA. Se ha reportado una disminución en la expectativa de vida de siete años en estos países debido a las ECVA³. En nuestro país se ha reportado que el 60%

de la población adulta presenta al menos un factor de riesgo de ECV (obesidad y sobrepeso, hipertensión arterial [HAS], diabetes, tabaquismo y dislipidemias)⁴. Dávila et al. en 2019 llevaron a cabo un estudio epidemiológico descriptivo para analizar la tendencia de las ECV en nuestro país entre 1990 y 2015. Por medio de los datos estadísticos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) y la Secretaría de Salud (SS) se obtuvieron los datos de fallecimientos categorizados por edad, sexo y causa. Los resultados mostraron que las ECV representaron un 19.8% del total de las 422,803 defunciones registradas en 1990, cifra que ascendió al 25.5% del total de 655,688 defunciones para el año 2015⁴. Las enfermedades isquémicas del corazón fueron la principal causa de muerte (35.5% en 1990 y 52.8% en 2015), seguidas por las enfermedades cerebrovasculares (ECEV) (23.6% en 1990 y 20.4% en 2015)⁴. Se observó también el efecto del envejecimiento en la población sobre las tasas de mortalidad, presentando una tasa de mortalidad estandarizada en 1990 de 123 defunciones por 100,000 habitantes.

Una proporción muy importante de la población en nuestro país presenta al menos un factor de riesgo para ECVA, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018⁵ reporta una prevalencia de diabetes en adultos del 10.3%, mayor que la encuesta del 2012 (9.2%), una prevalencia de HAS en adultos de 18.4%, también mayor a la encuesta del 2012 (16.6%). Respecto a la hipercolesterolemia, en la ENSANUT 2018 el 30.4% de la población reportó haber tenido resultados anormales en su perfil de lípidos. Respecto al estado nutricional de los adultos en nuestro país, la ENSANUT 2018 reportó una prevalencia de obesidad y sobrepeso del 76.8% (mujeres) y 73.0% (hombres), siendo la prevalencia nacional de sobrepeso del 39.5% y la de obesidad del 35.3%⁵.

Aguilar et al.⁶ resaltan los resultados obtenidos en la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC),

en donde se registró en población urbana adulta de entre 20 a 69 años una prevalencia del 24.4% de hipertrigliceridemia. Sin embargo, la importancia que tiene el análisis que se hace de esa información radica en el hecho de la alta prevalencia de enfermedad mixta (12.8%), personas con un promedio de edad de 42.7 años, un 56% del sexo masculino. La concentración promedio del grupo afectado fue de colesterol (239 ± 28.23 mg/dl), triglicéridos (TG) (348.1 ± 194.86 mg/dl) y colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad (c-HDL) (202.24 ± 29.39 mg/dl), significativamente mayor a las cifras esperadas. La frecuencia de comorbilidades en este grupo también se observó incrementada, diabetes (21.4%), HAS (42.6%), tabaquismo (57%), obesidad (30.7% y sobrepeso (51.3%)⁶. La importancia de una mayor prevalencia de hiperlipidemias mixtas en nuestra población se traduce en un riesgo cardiovascular (RCV) aumentado, en comparación con otras poblaciones. El acúmulo de uno o más tipos de lipoproteínas con capacidad para depositarse en las placas de ateroma afecta a las células endoteliales incrementando la expresión de moléculas de adhesión, lo que da como resultado la migración de células y moléculas hacia el endotelio y progresivamente al espacio subendotelial, entre otros mecanismos fisiopatogénicos. El paso de c-LDL al espacio endotelial y el estrés oxidativo inducen disfunción endotelial que expresan las moléculas de adhesión, lo que da como resultado la migración de células hacia el espacio subendotelial como los mecanismos etiopatogénicos principales del proceso de aterosclerosis⁶.

La investigación sobre la relación de los lípidos y las ECVA ha dado como resultado al menos 10 galardonados al Premio Nobel. La primera vez que se utilizó el término de aterosclerosis fue por Marchand en 1904, refiriéndose a un endurecimiento de los vasos sanguíneos. En 1929 Macheboeuf sugirió que los lípidos en la sangre tendrían que estar unidos a proteínas, las lipoproteínas. Para 1932, Wieland describió con detalle la estructura del colesterol y Thannhauser y Magendantz, en 1938, establecieron por primera vez la relación entre la aterosclerosis, los xantomas y el aumento en las concentraciones de colesterol. En la década de los 50 cada vez era más aceptada la relación entre el incremento de las lipoproteínas y la ECV. Gofman introduce el «índice aterogénico» que asocia los diferentes tipos de lipoproteínas con la enfermedad coronaria y también los patrones dietéticos. En esa misma década de los 50 inicia el Estudio de la ciudad de Framingham a moción de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NHI), y en 1957 Dawber y

Kannel publicaron un estudio icónico en la medicina que demostró la correlación directa entre los niveles elevados de colesterol y la enfermedad coronaria. Es clásico el trabajo de Fredrickson et al., como parte de un grupo de trabajo representando a la OMS, para desarrollar una clasificación de los diferentes trastornos del metabolismo de los lípidos⁷.

La fisiopatología de las ECVA ha sido ampliamente estudiada en las últimas décadas. La biología molecular se ha convertido en el pilar del conocimiento de la fisiología celular: el esclarecimiento de los mecanismos de regulación metabólica intracelular, y su relación con procesos patológicos tan complejos como lo son la génesis de la lesión que caracteriza al proceso de aterosclerosis, la remodelación de la pared vascular y sus complicaciones agudas que comprometen la vida; todo inicia con la disfunción del endotelio, que puede definirse como una alteración fenotípica caracterizada por una vaso reactividad anormal, un estado proinflamatorio y protrombótico que culminan con la expresión clínica del proceso de aterosclerosis y la historia natural de la enfermedad vascular⁸.

La aterosclerosis es una afección vascular caracterizada por inflamación crónica secundaria a la acumulación focal de lípidos oxidados en la pared del vaso⁸.

El término aterosclerosis esta compuesto de dos vocablos: ateros y esclerosis. La ateros se refiere a la acumulación de lípidos en la pared vascular y el término esclerosis se refiere a la formación de un tejido fibromuscular que rodea el centro aterósico.

Sary ha dividido desde el punto de vista patológico la enfermedad en varias etapas que permiten no solo comprender los cambios evolutivos, sino también el comportamiento biológico de la placa aterosclerosa y con ello sus diferentes significados clínicos^{8,9} (Tabla 1).

Lesiones tempranas

- I. Lesión tipo I (inicial). Se ha descrito en recién nacidos y niños, pero puede observarse en adultos con poca aterosclerosis o en sitios de arterias cuyas localizaciones desarrollan poco la enfermedad. Esta anomalía no es visible al ojo humano y poco se ha descrito en estudios histopatológicos en seres humanos, por lo que mucho del conocimiento obtenido proviene de animales de experimentación. Esta primera etapa de la enfermedad se inicia con la disfunción endotelial que permite el tránsito y acumulación de lipoproteínas en el espacio subendotelial. La oxidación del c-LDL en este sitio produce radicales superóxido que difunden a la célula

endotelial y activan el factor nuclear una vez que se separa de su fracción IκB, y la expresión de las moléculas de adhesión en la superficie del endotelio, lo que permite la adhesión de estos leucocitos y su migración al espacio subendotelial^{8,9}.

- II. Lesión tipo II (estría grasa). Este tipo de lesiones se describe como la estría grasa que puede o no ser visible a simple vista; y, cuando lo es, se observa como manchas amarillentas sobre la superficie íntima de las arterias. Microscópicamente se observan varias capas de células espumosas, las células musculares lisas también contienen gotas lipídicas en su citoplasma. Además de macrófagos, se observan linfocitos B en el espacio subendotelial. También se encuentran de manera dispersa pequeñas partículas de lípidos, que varían de tamaño pero que son lo suficientemente largas para observarse a la microscopia electrónica. La presencia de estas lesiones en la aorta de los niños entre los 2 y los 15 años de edad alcanza el 99%, por lo que prácticamente toda la población a esta edad la tiene. Sin embargo, su desarrollo en las arterias coronarias se inicia a los 15 años de edad y su número y tamaño se incrementan de manera muy lenta hasta los 60 años de edad^{8,9}.
- III. Intermedia (preateroma). Esta lesión también es conocida como intermedia, transicional o preateroma. A la microscopia de luz las partículas lipídicas confluyen formando lagos lipídicos que se localizan debajo de las capas de células espumosas; además las células musculares sintetizan fibras de colágena tipo I y III. Estas alteraciones morfológicas se observan en los adultos jóvenes y es en estos mismos sitios donde se observan los ateromas. Este estadio representa el puente entre las lesiones tipo I y II (tempranas y potencialmente reversibles) y las lesiones IV, V, VI y VII (avanzadas e irreversibles). Hasta este momento la respuesta inflamatoria se expresa por medio de antígenos de histocompatibilidad que activan a los macrófagos e inducen la expresión de citocinas tales como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de necrosis tumoral, interleucina 1, factor estimulante de colonias y factor quimiotáctico de macrófagos, que acentúan el proceso de proliferación celular^{8,9}.

Lesiones avanzadas

Los criterios microscópicos de las lesiones avanzadas de la aterosclerosis son acumulación de lípidos y

substancia extracelular incluyendo minerales, asociados a cambios estructurales de engrosamiento de la capa íntima por reparación o cicatrización del tejido, así como deformidad de la pared arterial. Estas lesiones pueden o no ser obstructivas, visibles a la angiografía coronaria, así como manifestar síntomas o permanecer asintomáticas. Pero su significado clínico es relevante porque sus complicaciones pueden ser súbitas y comprometer la vida^{8,9}.

- IV. Ateroma. Esta lesión se caracteriza por la acumulación densa de lípidos que ocupa una extensa pero bien definida región de la íntima denominada núcleo lipídico. Está presente en adulto joven y en las mismas localizaciones de las lesiones excéntricas con cambios adaptativos. El potencial significado clínico de este estadio es el de fisurarse más que provocar obstrucción de la luz del vaso^{8,9}.
- V. Fibroateroma. En esta lesión se ha formado una capa fibrosa muy bien definida de tejido conectivo, y se caracteriza por un gran núcleo lipídico rodeado de capa fibrosa. Estas lesiones pueden fisurarse o ulcerarse^{8,9}.
- VI. Complicada. La morbilidad de la aterosclerosis se explica por la ruptura de la placa y/o erosión superficial del endotelio, lo que ocasiona hemorragia o trombosis. La presencia de algunas estas es lo que caracteriza a esta lesión, por lo que se ha denominado complicada. También se subdivide en VIa si existe ulceración del endotelio, VIb si se observa hemorragia intraplaca y VIc indica la presencia de fisura, ulceración, hemorragia y trombosis. El espectro clínico es muy amplio, incluye la isquemia silenciosa, la angina estable, el síndrome coronario agudo con y sin elevación del segmento ST y la muerte súbita^{8,9}.

La placa aterosclerosa como lesión inflamatoria se caracteriza por la presencia de macrófagos y linfocitos T. Los primeros sintetizan enzimas de una familia denominada metaloproteinasas, que degradan las fibras de colágena (principal componente de la membrana fibrosa). Al mismo tiempo los linfocitos T mediante la síntesis de interferón gamma inducen el fenómeno de apoptosis de las células musculares lisas que producen la matriz extracelular (capa fibrosa); por lo que por un lado se degrada de manera acelerada la capa fibrosa y por el otro no se puede sintetizar por la pérdida celular. Las placas ricas en lípidos, además, contienen el factor tisular producido por los macrófagos, con propiedades trombogénicas. Finalmente, se requiere de un componente físico que se explica por la ley de Laplace, en la cual la redistribución de las fuerzas

hidrostáticas hace que se concentre la presión arterial en los sitios donde se une el tejido sano con el enfermo (denominados hombros de la placa). Los sitios de ruptura son los de gran presión y donde la degradación de la matriz debilita la membrana fibrosa, permitiendo la separación de la íntima y el contacto de la sangre con el centro lipídico, induciéndose el fenómeno de trombosis^{8,9}.

La caracterización del receptor de LDL por Brown y Goldstein en 1974 fue otro descubrimiento importante que sentó las bases para terapias futuras. Los esfuerzos internacionales para establecer lineamientos para la disminución de los eventos cardiovasculares y la morbilidad que ellos provocan. En 1984 se publica el consenso para la disminución del colesterol para la prevención de la enfermedad coronaria, las guías resultantes en 1988 se convirtieron en el estándar de tratamiento de las dislipidemias. Desde entonces se ha publicado una gran cantidad de guías de práctica clínica (GPC) en todo el mundo para establecer recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible⁷.

El tratamiento de las dislipidemias inició su evaluación formal con el estudio *Coronary Primary Prevention Trial*, publicado en 1984, con el uso de colestiramina, donde se obtuvo una disminución modesta de los niveles de c-LDL (20%), pero la disminución de eventos cardiovasculares fue del 19% en comparación con el grupo control. El estudio *Scandinavian Simvastatin Survival Study* publicado en 1994 mostró por primera vez una disminución en la mortalidad por cualquier causa y el *British Heart Protection Study* empleando simvastatina demostró un beneficio en la disminución de las cifras de c-LDL incluso en pacientes con niveles normales basales. Desde entonces, la piedra angular en el tratamiento de las dislipidemias han sido las estatinas, a las cuales se han incorporado ezetimiba y secuestrantes de ácidos biliares, entre otros⁷. Muchos estudios han seguido y el desarrollo de distintas clases terapéuticas (inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 [PCSK⁹, ARN interferente que dirige la ruptura catalítica del ARNm de la PCSK9, inclisiran y terapias biológicas, entre otros) han conducido el desarrollo del tratamiento de las dislipidemias en los últimos años^{10,11}.

La prevención se refiere al conjunto de estrategias coordinadas a distintos niveles para disminuir el impacto que tienen las ECV y sus morbilidades. A medida que mejoran las alternativas de tratamiento y la supervivencia de los pacientes a su primer evento cardiovascular, estos

presentan un riesgo aumentado para sufrir un nuevo episodio que pone en riesgo sus vidas^{10,11}. Es indispensable establecer estrategias para promover estilo de vida saludable, con el objetivo de disminuir la persistencia de los factores de riesgo, como son obesidad, dislipidemias, hipertensión y tabaquismo, entre otros.

Este documento ha sido desarrollado de manera sistematizada por un grupo interdisciplinario de expertos para incorporar la mejor evidencia científica actual y de esta forma apoyar la toma de decisiones clínicas, con el objetivo de impactar positivamente en la salud de nuestros pacientes.

Material y métodos

El desarrollo de la toma de decisiones clínicas conlleva un proceso iterativo de incorporación, aprendizaje e integración de conocimiento, que se va modificando con el tiempo hasta ir obteniendo habilidades diagnósticas y terapéuticas, que nos permite proveer atención médica a nuestros pacientes¹², requiere también de la adquisición de herramientas que permitan la incorporación de todo el conocimiento científico que va surgiendo para ser incorporadas a nuestra toma de decisiones clínicas¹³. Las revisiones sistemáticas (RS) de la literatura requieren de protocolos de investigación explícitos, rigurosos y exhaustivos que identifican, evalúan de forma crítica, extraen y sintetizan la evidencia relevante y de alta calidad metodológica¹⁴, por lo que se han posicionado como piedra angular de la medicina basada en evidencia alrededor del mundo¹⁴. Al desarrollar una GPC, es importante cumplir con los estándares de calidad internacionales¹⁵⁻¹⁸, como los descritos en el reporte del IOM (Instituto de Medicina de EE.UU.)¹⁸. Este documento basado en evidencia tiene como objetivo cerrar la brecha entre el conocimiento científico de alta calidad y la toma de decisiones por parte de los profesionales de la salud y los pacientes al proveer recomendaciones basadas en evidencia, y también apoyar los procesos de educación médica, auxiliar a los desarrolladores de políticas públicas y administradores para hacer más eficiente el uso de recursos¹⁷.

Las GPC requieren de un proceso transparente, sistematizado y explícito que incorpore la mejor experiencia clínica y que incluya también los puntos de vista de los usuarios finales, entre los que se deben contemplar pacientes y sus cuidadores, administrativos, médicos familiares, realizadores de políticas en salud, así como cualquier organización que se desarrolle en el campo de la atención médica^{15,17}. Empleamos la clasificación

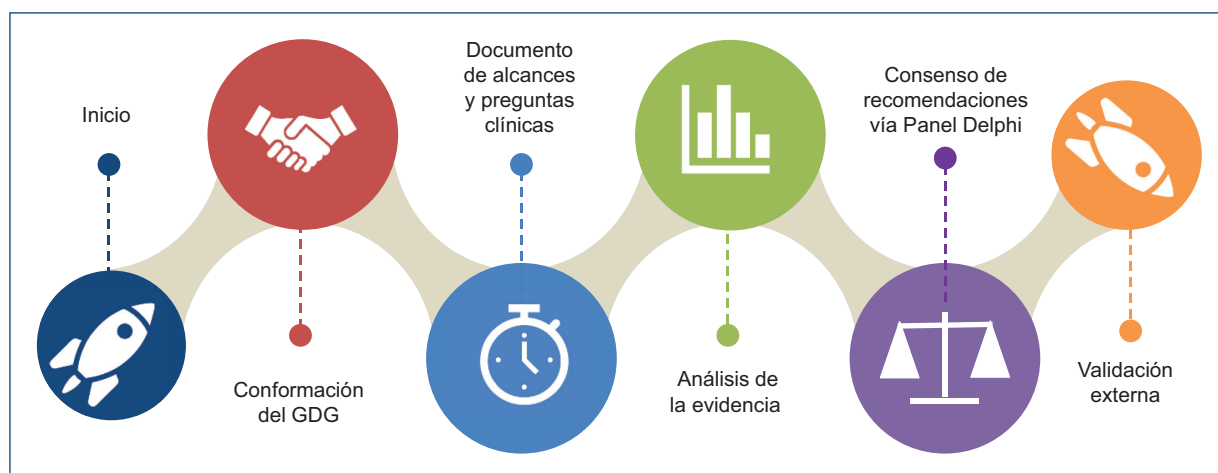


Figura 1. Desarrollo global de la guía de práctica clínica (*adaptada de Mayorga, et al., 2015¹⁷*).
GDG: grupo de desarrollo de la guía.

de la evidencia científica desarrollada por la Red Colegiada para el Desarrollo de Guías de Escocia (SIGN)¹⁹, la cual establece que el nivel más alto de evidencia a las RS de estudios controlados y aleatorizados (ECA) con muy bajo riesgo de sesgo hasta llegar a la opinión de los expertos, pasando por los estudios analíticos y observacionales¹⁹ (Fig. 1).

Grupo de desarrollo de la guía

La Sociedad Mexicana de Cardiología (SMC) ensambló un grupo de trabajo multicolaborativo y multiinstitucional con expertos clínicos pertenecientes a distintas sociedades médicas. Este grupo de desarrollo de la guía (GDG) interdisciplinario contempló la incorporación de especialistas en cardiología, cardiología intervencionista, endocrinología, medicina interna, nutrición y medicina familiar; se incluyeron también expertos metodológicos con experiencia en el desarrollo de RS y GPC. El GDG estableció un grupo nuclear (*core group*), el cual participó en reuniones de trabajo a distancia, mediante plataformas *online*, para definir el modo de trabajo, los tiempos y la distribución de las responsabilidades, así como para consensuar los aspectos clave de los alcances generales de la GPC y la lista de preguntas clínicas estructuradas. La primer reunión de trabajo se llevó a cabo el día 9 de abril del 2021 y posteriormente se realizaron diversas reuniones videoasistidas mediante plataformas electrónicas, con la finalidad de discutir los resultados de las búsquedas sistematizadas y la redacción de las recomendaciones iniciales.

Definición de alcances

El GDG integró de manera consensuada el documento que definió los alcances generales de la GPC en donde se acordaron las características de la población incluida que tratar, así como también las características de la población que no será considerada en el documento. Se definió el público audiencia y los escenarios clínicos en donde las recomendaciones contenidas en esta guía serían aplicadas. Esta sección también delimitó el marco general de trabajo para el desarrollo de la GPC y se describieron los aspectos generales de la enfermedad y los aspectos clínicos que se cubrieron (*Anexo A*).

Preguntas clínicas estructuradas

El GDG identificó las brechas en el conocimiento, pero sobre todo las brechas existentes en nuestro país en el tratamiento de las dislipidemias. De manera consensuada se desarrolló y consensuó una base de datos de preguntas clínicas estructuradas. Las preguntas clínicas abordan brechas en el conocimiento y temas clínicos relevantes, toman en consideración nuevas alternativas de diagnóstico y manejo que están modificando el manejo de los pacientes con dislipidemias actualmente. Se buscó que las preguntas clínicas fueran claras, precisas y específicas para facilitar la búsqueda y la identificación de la evidencia científica, y así evitar recomendaciones poco ajustadas a los problemas clínicos que plantea la GPC. Nos ajustamos al esquema PICO, el cual considera incluir la

«población», la «intervención», el «comparador» y el «desenlace clínico», lo que facilita la búsqueda y la identificación de la evidencia científica (Anexo B).

Búsqueda exhaustiva de la evidencia científica

La búsqueda exhaustiva de la evidencia se llevó a cabo mediante el ensamblaje de algoritmos y estrategias validadas internacionalmente. Inicialmente se identificaron e incluyeron términos MeSH (*Medical Subject Headings*) para construir una estrategia de búsqueda sensible y específica, además de explícita para que sea reproducible posteriormente¹⁴. De acuerdo con la pregunta clínica a responder, se consideró el tipo de estudio que fuera más adecuado para brindarnos evidencia confiable y de alta calidad para responderla, y a partir de ahí, otros tipos de estudio que ayuden a dar respuesta, aunque con menos confianza, en los resultados siguiendo los modelos de clasificación de la evidencia.

La revisión bibliográfica inicial incluyó la identificación de GPC relevantes publicadas localmente e internacionalmente. Esto facilitó la identificación de preguntas relevantes respondidas en escenarios culturales y organizaciones distintos (Anexo B). Se consultaron: en el Reino Unido el *Guidelines Finder National Electronic Library for Health*, en España Guíasalud, y Trip Database. Se consultaron también las bases de datos de las principales sociedades y academias del área de especialidad a nivel internacional en búsqueda de GPC publicadas. Se consultaron NICE (*National Institute for Clinical Excellence*, Instituto Nacional para la Excelencia Clínica del Reino Unido), SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, Red Escocesa Intercolegiada sobre Guías de Práctica Clínica), ICSI (*Institute for Clinical System Improvement*, Instituto para la mejora de los sistemas clínicos) en EE.UU., el Consejo Nacional Australiano de Salud e Investigación Médica de Australia (*National Health and Medical Research Council de Australia*) y el NZGG (*New Zealand Guidelines Group*, Grupo sobre Guías de Nueva Zelanda); PubMed, Embase y Google scholar. Finalmente, se consultaron base de datos de sociedades médicas reconocidas por su labor en la investigación y desarrollo de documentos basados en evidencia sobre dislipidemias.

Para la identificación de RS se ensamblaron distintas estrategias de búsquedas y se emplearon estrategias de búsquedas publicadas y validadas que hayan demostrado ser sensibles y específicas, empleando los

términos MeSH y otros términos relevantes. Se consultó *Cochrane Library*, *The Campbell Collaboration Library of Systematic Reviews*, *Centre for Reviews and Dissemination databases (includes DARE)*, *Centre for Reviews and Dissemination*, *National Institute for Health Research (Reino Unido)*, *The Database of Promoting Health Effectiveness Reviews (DoPHER)*, Trip Database, MEDLINE, PubMed (*National Library of Medicine in the United States*) y Embase a través de Elsevier, NICE y el NIHR (*National Institute for Health Research de UK*) para identificar HTA.

Las bases de datos que se consultaron para identificar estudios clínicos publicados fueron: *The Cochrane Library*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)* (Issue 1 2019), MEDLINE 1950-2021 (OVID), Embase 1980-2021 (OVID), CINAHL 1982-2021 (NLH Search 2.0), LILACS (1998 to 2021), ARTEMISA (1999 - 2021) y SciELO (1999 - 2021). Sin embargo, solamente se llevó a cabo cuando no fue posible la identificación de RS de la literatura de alta calidad.

Evaluación de calidad y jerarquización de la evidencia

Con la finalidad de evaluar la calidad metodológica de los distintos estudios incorporados a la evidencia, se emplearon herramientas validadas internacionalmente de acuerdo con el tipo de estudio. Para evaluar las GPC se utilizó la herramienta AGREE (*The Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*) II, para RS se empleó la herramienta AMSTAR II (*assessing the methodological quality of systematic reviews*)^{14,20,21}. Cuando fue necesario incorporar estudios individuales, se utilizaron las siguientes herramientas: CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) para los estudios clínicos aleatorizados, MOOSE (*Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology*) para metaanálisis de estudios observacionales, QUADAS (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) para estudios de prueba diagnóstica y STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) para estudios observacionales²²⁻²⁶.

Existen internacionalmente una gran cantidad de diferentes clasificaciones de la evidencia científica. El GDG consensuó el uso de la clasificación desarrollada por SIGN, la cual utiliza dos atributos para evaluar la calidad de la evidencia científica (nivel de evidencia), lo cuales son el diseño del estudio y el riesgo de sesgo. Para la clasificación del diseño del estudio se utilizan

los números del 1 al 4. El número 1 corresponde a ensayos clínicos o a RS, y el 4 a la opinión de expertos. Para evaluar el riesgo de sesgo se utilizan signos que informan sobre el grado de cumplimiento de los criterios clave relacionados con ese potencial riesgo (++ , + y -). De esta forma, con la ayuda de la plantilla de lectura crítica se evalúa cada estudio, ya sean estudios individuales (ECA, cohortes, etc.) o RS¹⁹ (Tabla 2).

Extracción de la evidencia y análisis

Una vez que las RS fueron evaluadas en su calidad e incorporadas al cuerpo de evidencia científica se llevaron a cabo reuniones virtuales con el GDG para revisar el texto completo de cada una de las RS y así poder extraer los resultados. Se consideraron las medidas de asociación resultantes de los metaanálisis reportados en las RS para determinar el tamaño del efecto global, ya fuera la razón de momios (RM), el riesgo relativo (RR), diferencia de medias ponderada (DMP), riesgo relativo estimado resumido (RRER) o la diferencia de los promedios ponderados de los efectos, de acuerdo con los distintos desenlaces definidos por el GDG. Para estudios de prueba diagnóstica se consideraron otras medidas de asociación que reflejan la precisión diagnóstica como la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivos y negativos.

Consenso formal de expertos

Se llevó a cabo un Panel Delphi modificado, proceso ampliamente usado para recabar la opinión de un grupo de expertos^{20,21,27-29} dentro del proceso de desarrollo de GPC^{17,30-32}. Los miembros del GDG recibieron una invitación vía correo electrónico para revisar cada una de las recomendaciones clínicas sugeridas en las reuniones previas, las cuales se incluyeron en una plataforma digital diseñada para tal fin (Survey Monkey, <https://es.surveymonkey.com>). Los expertos emplearon una escala tipo Likert para reflejar de manera cuantitativa el grado de acuerdo que tuvieron con la redacción de las recomendaciones, el contenido, aplicabilidad y actualidad de estas. La escala de Likert empleada tiene un límite inferior de 1 y uno superior de 9, el número 1 determina que el experto está «Totalmente en desacuerdo» con el planteamiento de la recomendación y el número 9 determina que el experto está «Totalmente de acuerdo» con esta. Los números intermedios manifiestan que el experto no tiene una postura bien definida con respecto al planteamiento o la redacción de la

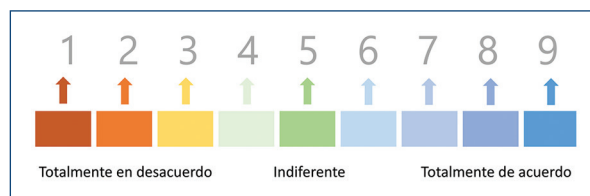


Figura 2. Escala de Likert empleada en Panel Delphi modificado. La escala de Likert evalúa el grado de consenso entre los expertos respecto al contenido y redacción de cada una de las recomendaciones clínicas (adaptada de Mayorga, et al., 2015¹⁷).

recomendación. Además, los expertos incluyeron un argumento clínico que sirviera para las modificaciones a las recomendaciones en caso de que se tuviera que llevar a cabo una segunda ronda de evaluación. Sobre las respuestas de los expertos se calcularon la media (con sus intervalos de confianza), la mediana, la moda, el recorrido de los rangos intercuartiles y el porcentaje de consenso para cada una de las recomendaciones. Se estableció como nivel mínimo de consenso una media de 7.0 y un porcentaje de al menos un 70% de respuestas en el rango de 7-9 en la escala de Likert. Los miembros del GDG llevaron el control de la interacción entre los participantes, procesando la información y filtrando el contenido relevante, además de modificar las recomendaciones de acuerdo con los argumentos clínicos de todos los panelistas para poder enviar el nuevo texto a la siguiente ronda del Panel Delphi, para volver a ser evaluado por los mismos participantes de la ronda previa³⁰⁻³² (Fig. 2).

Redacción de las recomendaciones

Los miembros del grupo nuclear se reunieron en diversas ocasiones de manera virtual para revisar el cúmulo de evidencia que respondería a las preguntas clínicas estructuradas y para determinar el grado de recomendación. Tanto la evidencia científica analizada como la experiencia clínica del GDG y la relación del riesgo fueron consideradas para la redacción de las recomendaciones, en donde fuimos especialmente cuidadosos para evitar ambigüedades. Se cuidó que las recomendaciones estuvieran directamente soportadas por la evidencia y que pudieran ser aplicables en nuestro medio en distintos escenarios clínicos por los tomadores de decisión (Tablas 2 y 3).

Tabla 1. Clasificación y características de la lesión aterosclerosa propuesta por Stary

Tipo de lesión	Mecanismo de crecimiento	Etapas de la vida	Correlación clínica
I. Inicial	Células espumosas aisladas	Primera década	Sin síntomas
II. Estría grasa	varias capas de células espumosas depósitos lipídicos intracelulares, infiltración de linfocitos B	Segunda década	Sin síntomas
III. Intermedia (preateroma)	Acumulación de lípidos extracelulares denominados lagos lipídicos	Tercera década	Sin síntomas
IV. Ateroma	Confluencia de lípidos para formar el centro lipídico extracelular	Tercera década	Sin síntomas
V. Fibroateroma	Hipertrofia e hiperplasia de células musculares lisas síntesis de fibras de colágeno (fibrosis)	Cuarta década	Sintomáticas o silentes
VI. Complicada	Ulceración endotelial fisura, trombosis/hematoma	Cuarta o más	Sintomáticas o silentes
VIII. Fibrótica	Fibrosis	Cuarta o más	Sintomáticas o silentes

Modificada de Stary, et al., 1994¹⁴⁴ y (Stary et al., 1995³⁶).

Tabla 2. Evaluación de calidad de la evidencia, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 50*

Nivel de la evidencia	
1++	Revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis de ECA o ECA con muy bajo riesgo de sesgo
1+	Revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis bien desarrolladas o ECA con bajo riesgo de sesgo
1-	Revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis de ECA con alto riesgo de sesgo
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o casos y controles. Estudios de alta calidad de cohortes o de casos y controles con un riesgo muy bajo de sesgo y una alta probabilidad de que la asociación sea causal
2+	Estudios de cohortes y casos y controles bien desarrollados con un riesgo bajo de sesgo y una alta probabilidad de que la asociación sea causal
3	Estudios observacionales no analíticos, como series de casos y reportes de casos
4	Opinión de los expertos
Grados de recomendación	
A	Por lo menos una revisión sistemática con o sin metaanálisis o ECA calificado como 1++, y directamente aplicable a la población en estudio, o un cuerpo de evidencia que consiste principalmente en estudios calificados como 1+, directamente aplicable a la población en estudio y que ha demostrado resultados consistentes
B	Un cuerpo de evidencia que incluyen estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población en estudio y que ha demostrado resultados consistentes; o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 1++ o 1+
C	Un cuerpo de evidencia que incluyen estudios clasificados como 2+, directamente aplicable a la población en estudio y que ha demostrado resultados consistentes; o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 1++
D	Un cuerpo de evidencia clasificada como 3 o 4, o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2+

Es importante resaltar que el grado de recomendación se relaciona a la fuerza de la evidencia en la cual se ha basado la recomendación clínica. No refleja la importancia clínica de la recomendación.

ECA: estudio controlado y aleatorizado.

Modificada de Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2019¹⁹.

Tabla 3. Tipos de recomendación Redacción de las recomendaciones

Evidencia y consenso clínico	Recomendación
Consecuencias indeseables que claramente superan los beneficios	Recomendación fuerte en contra
Consecuencias indeseables que probablemente superen a los beneficios	Recomendación condicionada en contra
El balance entre consecuencias indeseables y beneficios clínicos está equilibrado o es incierto	Recomendación para realizar investigación y posiblemente recomendación condicionada para uso en estudios clínicos
Beneficios clínicos que probablemente superen a las consecuencias indeseables	Recomendación condicionada
Beneficios clínicos claramente superan a las consecuencias indeseables	Recomendación fuerte
Redacción de las recomendaciones	
« Recomendación fuerte » se puede hacer cuando hay confianza en que, para la mayoría de nuestros pacientes, la intervención o acción ofrece más beneficio que riesgo (o más riesgo que beneficio). La recomendación debe claramente dirigir y contener « debe/no debe » en su redacción	
« Recomendaciones condicionadas », pueden hacerse cuando la intervención o acción va a brindar más beneficio que riesgo, en la mayoría de los pacientes. Las recomendaciones condicionadas pueden incluir « se puede considerar » en su redacción	

Modificada de Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2019⁹.

Programa de involucramiento de los pacientes

El GDG por medio de la SMC invitó a la Sociedad de pacientes, que cuenta con una larga trayectoria de trabajo en buscar la mejoría de la calidad de la atención clínica para mejorar la salud de los pacientes, para que designaran representantes que se integraron al GDG para revisar y discutir con detalle cada una de las recomendaciones clínicas. Los representantes de los pacientes propusieron modificaciones a estas y el GDG llevó a cabo las modificaciones que consideraron pertinentes³³.

Validación externa

La validación externa se llevó a cabo durante la presentación magistral por parte del Dr. Abel Pavía sobre las recomendaciones contenidas en esta GPC, en el marco del Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Cardiología el día 1 de noviembre del 2021, que se llevó a cabo en la ciudad de Mérida, Yucatán, México.

Recomendaciones clínicas y evidencia científica

Esta sección presenta las recomendaciones con respecto a los tópicos mencionados previamente.

Cuerpo de la evidencia

Se llevaron a cabo búsquedas para identificar GPC en las bases de datos descritas anteriormente. Además, se implementaron estrategias de búsqueda exhaustiva de la literatura en PubMed y Embase (Anexo C) para identificar RS con o sin metaanálisis o ECA de acuerdo con estrategias validadas internacionalmente.

Los términos MESH empleados para identificar la evidencia científica fueron los siguientes: (((((((hyperlipemia[MeSH Terms]) OR hyperlipemias[MeSH Terms]) OR hyperlipidemia[MeSH Terms]) OR dyslipidemias[MeSH Terms]) OR cholesterol[MeSH Terms]) OR cholesterol, hdl[MeSH Terms]) OR cholesterol, ldl[MeSH Terms]) OR dyslipidemias[Text Word]) OR hyperlipidemia[Text Word]) OR dyslipidemias[Title/Abstract]) OR hyperlipidemia[Title/Abstract]. Los términos MESH identificados para las alternativas terapéuticas fueron: (((((((cholestyramine) OR (cholestyramine[Text Word])) OR (bile acid sequestrant[Text Word])) OR (bile acid sequestrant)) OR (Colestipol)) OR (Colestipol[Text Word])) OR (dextran[Text Word])) OR (dextran)) OR (colestilanml)) OR (colestilanml[Text Word])) OR (Colesevelam)) OR (Colesevelam[Text Word]); (((((((Cholesteryl Ester Transfer Protein inhibitors) OR (Cholesteryl Ester Transfer Protein inhibitors[Text Word])) OR (cholesterol ester transport protein, cetp[MeSH Terms])) OR (obicetrapib)) OR (obicetrapib[Text

Word])) OR (TA-8995)) OR (evacetrapib)) OR (evacetrapib[Text Word])) OR (dalcetrapib[Text Word])) OR (dalcetrapib)) OR (anacetrapib)) OR (anacetrapib[Text Word]); (((((SCH 58235) OR (ezetimibe)) OR (ezetimibe[Text Word])) OR (Cholesterol absorption inhibitors)) OR (Cholesterol absorption inhibitors[Text Word])) OR (Phytosterols[Text Word])) OR (Phytosterols); ((((((exp Fibric Acids/) OR (fibric acid*.tw.) OR (fibrate*.tw.) OR (2-phenoxy isobutyric acid*.tw.) OR (methyl-2-phenoxypropanoic acid derivative*.tw.) OR (2 phenoxy 2 methylpropionic acid derivative*.tw.) OR (bezafibrat*.tw.) OR (durabezur.tw.) OR (sklerofibrat.tw.) OR (regadrin b.tw.) OR (befizal.tw.) OR (beza puren.tw.) OR (bezapuren.tw.) OR (beza-puren.tw.) OR (bm15?075.tw.) OR (bm 15?075.tw.) OR (bm-15?075.tw.) OR (bezamerck.tw.) OR (reducterol.tw.) OR (bezabeta.tw.) OR (bezalande.tw.) OR (beza lande.tw.) OR (beza-lande.tw.) OR (bezalip.tw.) OR (bezafisal.tw.) OR (eulitop.tw.) OR (bezacur.tw.) OR (solibay.tw.) OR (cedur.tw.) OR (azufibrat.tw.) OR (difaterol.tw.) OR (lipox.tw.) OR (clofenapate.tw.) OR (methylclofenapate.tw.) OR (ici55695.tw.) OR (ici 55695.tw.) OR (ici-55695.tw.) OR (clofibrin acid.tw.) OR (clofibrinic acid.tw.) OR (nsc1149.tw.) OR (nsc1149.tw.) OR (nsc-1149.tw.) OR (p-chlorophenoxyisobutyric acid.tw.) OR (p-chlorophenoxyisobutyrate.tw.) OR (2-24-chlorophenoxy?-2-methylpropionic acid.tw.) OR (clofibrat*.tw.) OR (ethyl chlorophenoxyisobutyrate.tw.) OR (mis?le-ron.tw. 49 athromidin.tw.) OR (atromid.tw.) OR (fenofibrat*.tw.) OR (procetofen*.tw.) OR (fenofanton.tw.) OR (cil.tw.) OR (livesan.tw.) OR (liparison.tw.) OR (lipidil-ter.tw.) OR (durafenat.tw.) OR (supralip.tw.) OR (lofibra.tw.) OR (lf 178.tw.) OR (lf178.tw.) OR (lf-178.tw.) OR (lipanthyl.tw.) OR (fenobeta.tw.) OR (lipantil.tw.) OR (tricolor.tw.) OR (controlip.tw.) OR (lipidil.tw.) OR (phenofibrate.tw.) OR (normalip.tw. 72 apo feno micro.tw.) OR (apo-feno-micro.tw.) OR (secalip.tw.) OR (gemfibrozil.tw.) OR (gemfibro?il*.tw.) OR (lipazil.tw.) OR (lopid.tw.) OR (bolutol.tw.) OR (ausgem.tw.) OR (nugemfibrozil.tw.) OR (jezil.tw.) OR (lipox gemfi.tw.) OR (pilder.tw.) OR (litarek.tw.) OR (apogemfibrozil.tw.) OR (ci719.tw.) OR (ci 719.tw.) OR (ci-719.tw.) OR (lipur.tw.) OR (gemfi 1a pharma.tw.) OR (decrelip.tw.) OR (trialmin.tw.) OR (gemhexal.tw.) OR (ciprofibrat*.tw.)))); (((((Lomitapide) OR (Lomitapide[Text Word])) OR (AEGR-773[Text Word])) OR (AEGR-773)) OR (BMS-201038)) OR (BMS-201038[Text Word]); (((Mipomersen) OR (Mipomersen[Text Word])) OR (ISIS 301012[Text Word])); (((((((nicotinic acid[MeSH Terms]) OR (nicotinic acids[MeSH Terms]) OR (niacinamide[MeSH Terms]) OR (astra brand of niacinamide[MeSH Terms]) OR (merck brand of niacinamide[MeSH Terms]) OR (jenapharm brand of niacinamide[MeSH

Terms])) OR (niacinamide astra brand[MeSH Terms])) OR (niacin)) OR (niacin[Text Word]); (((((((((((bococizumab[Supplementary Concept]) OR AMG 145[Supplementary Concept]) OR alirocumab[Supplementary Concept]) OR PCSK9 protein, human[Supplementary Concept]) OR anacetrapib[Supplementary Concept]) OR bococizumab[Text Word]) OR bococizumab[Title/Abstract]) OR AMG 145[Text Word]) OR AMG 145[Title/Abstract]) OR alirocumab[Text Word]) OR alirocumab[Title/Abstract]) OR anacetrapib[Text Word]) OR anacetrapib[Title/Abstract]) OR Evolocumab[Text Word]) OR Evolocumab[Title/Abstract]; (((((((((((essential fatty acids[MeSH Terms]) OR (acids, unsaturated fatty[MeSH Terms]) OR (dietary fat, unsaturated[MeSH Terms]) OR (dietary fats, unsaturated[MeSH Terms]) OR (fat, unsaturated dietary[MeSH Terms]) OR (acids, omega 6 fatty[MeSH Terms]) OR (acids, omega 3 fatty[MeSH Terms]) OR (acids, conjugated linoleic[MeSH Terms]) OR (acids, linoleic[MeSH Terms]) OR (conjugated linoleic acids[MeSH Terms]) OR (linoleic acid delta 6 desaturase[MeSH Terms]) OR (olive oil)) OR (corn oil)) OR (sesame)) OR (safflower)) OR (soy bean)) OR (sunflower)) OR (canola)) OR (helianthus); (((((((Atorvastatin Calcium[Mesh]) OR “cerivastatin” [Supplementary Concept]) OR “fluvastatin” [Supplementary Concept]) OR “Lovastatin”[Mesh]) OR “mevastatin” [Supplementary Concept]) OR “pitavastatin” [Supplementary Concept]) OR “Pravastatin”[Mesh]) OR “Rosuvastatin Calcium”[Mesh]) OR (“Simvastatin”[Mesh] OR “Ezetimibe, Simvastatin Drug Combination”[Mesh])) OR (“Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors”[Mesh] OR “Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors” [Pharmacological Action])).

Se encontraron 1,075 RS en PubMed y 6,813 RS en Embase con las estrategias de búsqueda empleadas. Se llevaron a cabo estrategias de búsqueda específicas para algunas de las intervenciones terapéuticas para complementar la información y se encontraron RS adicionales. Se incluyeron en el cuerpo de la evidencia 71 RS. No fue necesario buscar estudios individuales debido a que se identificaron GPC y RS de buena calidad para responder todas las preguntas clínicas.

Recomendaciones clínicas

Pregunta 1. ¿Cuál es la definición de dislipidemia primaria y secundaria y cuáles son las que se relacionan con enfermedad cardiovascular aterosclerótica?

Recomendación. Se define la dislipidemia como los desórdenes del metabolismo de las lipoproteínas cuya

modificación en sus concentraciones en sangre incrementa el RCV. Estas alteraciones se asocian al desarrollo del proceso de aterosclerosis. (Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B; recomendación fuerte).

Revisión de la literatura y análisis

Se define la dislipidemia como los desórdenes del metabolismo de las lipoproteínas y los lípidos en sangre. Algunas dislipidemias son un factor de riesgo fundamental en el desarrollo de ECV. La clasificación de Fredrickson³⁴ propone establecer un tipo II (hiperbetalipoproteinemia) que se divide en tipo IIa, con concentraciones elevadas de lipoproteínas de baja densidad (LDL), pero con cifras normales de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y una tipo IIb con concentraciones elevadas de LDL y de VLDL. El tipo III presenta un incremento de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), la tipo IV tiene alteración de la concentración de VLDL y la tipo V alteración de la concentración de VLDL y quilomicrones³⁴. Esta clasificación sigue siendo válida en términos generales y ampliamente aceptada a nivel mundial.

Las dislipidemias primarias (DP) son aquellas que obedecen a una alteración genética y hay una amplia variedad de entidades bien caracterizadas con patrones hereditarios distintos y con comorbilidades diversas. Las dislipidemias secundarias (DS) obedecen a causas multifactoriales y constituyen la mayoría de los casos de dislipidemia en adultos. La causa más frecuente es el estilo de vida sedentario con ingesta elevada de grasas saturadas y colesterol; otras causas son DT2, el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia renal crónica, el hipotiroidismo, la cirrosis hepática primaria y algunos fármacos (tiazidas, los alfabloqueadores, retinoides, antirretrovirales, estrógenos, progestágenos y glucocorticoides, entre otros)^{10,11}.

La OMS define la ECV como el grupo de padecimientos del corazón y los vasos sanguíneos, entre los que se encuentran: enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, enfermedad reumática del corazón, enfermedades congénitas, la trombosis venosa profunda y la tromboembolia pulmonar; para los fines de este documento, la ECVA es la que se asocia con niveles alterados de los lípidos séricos³⁵. La importancia de definir el término es debido a que la ECV sigue siendo la principal causa de discapacidad y de muerte prematura alrededor del mundo, además de ser uno de los padecimientos que más imponen una carga económica en todos los sistemas de salud a nivel global. Un

porcentaje alto de las muertes derivadas de ECV (46%) ocurren en personas menores de 70 años en su etapa productiva³⁵. La aterosclerosis o ECVA se define como el proceso fisiopatológico en el cual existe una acumulación de lípidos, células y componentes de matriz extracelular, incluidos algunos minerales, que da como resultado una alteración en la organización estructural y engrosamiento de la capa íntima y deformidad de la pared arterial³⁶. Las alteraciones en las concentraciones de lipoproteínas son, sin lugar a dudas, parte fundamental del proceso fisiopatológico de la aterosclerosis, pudiéndose encontrar durante las fases iniciales de la misma interactuando en las estructuras membranosas, en las vesículas celulares y en la matriz de la capa íntima. En los estadios avanzados del proceso de aterosclerosis es posible identificar grandes acúmulos de lipoproteínas conocidos como núcleos lipídicos³⁶. La evidencia actual confirma que uno de los procesos clave en la generación de aterosclerosis es la retención de LDL, colesterol vinculado a LDL (c-LDL) y apolipoproteína B (ApoB), rica en colesterol¹⁰. Diversos estudios han demostrado que la disminución de c-LDL es uno de los mejores indicadores en la disminución de eventos cardiovasculares futuros, lo que no sucede con el incremento de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y colesterol vinculado a HDL (c-HDL). Por ello, se considera actualmente una relación causal bien establecida entre el incremento de los valores de c-LDL y eventos relacionados a ECVA. Las GPC de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la *European Atherosclerosis Society* (EAS) publicadas en 2019 se enfocan en alcanzar nuevas metas de c-LDL¹⁰.

La GPC del Colegio Americano de Cardiología (ACC) en colaboración con la Asociación Americana del Corazón (AHA, *American Heart Association*)¹¹ y muchas otras sociedades médicas también establecen que la c-LDL es una causa fundamental de aterosclerosis, sin embargo, la exposición al humo del cigarro, la HAS y la diabetes, entre otros, podrían acelerar este proceso. Además, la ECVA progresa con la edad, por lo que se considera a esta un factor de riesgo no modificable, algo similar a la etnicidad¹¹.

Pregunta 2. ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de las distintas escalas clínicas para el cálculo del riesgo cardiovascular?

Recomendación. Recomendamos el uso de escalas de RCV validadas en los pacientes para prevención primaria. El modelo Globorisk, validado en población mexicana, es un instrumento con una precisión diagnóstica arriba del 70%. Además, a diferencia de otras

regiones, se encontró que el 15% de los hombres y el 11% de las mujeres califica con alto RCV, lo que hace necesario la identificación de estos individuos de manera temprana. (Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B; recomendación fuerte).

Revisión de la literatura y análisis

El RCV se define como la probabilidad que una persona tiene de desarrollar una ECV en un periodo determinado de tiempo, tomando en cuenta todos los factores de riesgo presentes de manera simultánea. Algunos factores de riesgo no son modificables, como la edad, el sexo, la etnia o la carga genética; y algunos otros factores, como niveles anormales de lípidos en suero, la HAS, la exposición al humo del cigarro, el estilo de vida sedentario, la obesidad o el estrés (entre otros) sí son modificables. Se considera que la suma de todos estos factores explica en un 90% el riesgo de presentar un evento por ECVA³⁷.

La importancia de calcular de manera individual en los pacientes el RCV es que permite una toma de decisiones informada y basada en evidencia científica. Por ello, el cálculo del riesgo de padecer ECVA por medio de estas herramientas clinimétricas se ha convertido en piedra angular para implementar las intervenciones que resulten en una disminución en la probabilidad de complicaciones que deriven del proceso de aterosclerosis relacionadas a las diversas condiciones o factores de riesgo existentes, tales como un estilo de vida saludable, actividad física, intervenciones farmacológicas y cese del tabaquismo, entre otras³⁸.

Las diferentes fórmulas matemáticas de evaluación de riesgo han demostrado tener un buen comportamiento para predecir eventos cardiovasculares mayores. Se describió por vez en población americana principalmente como resultado del seguimiento a 10 años de una población confinada a la región de Framingham, Massachussets. Posteriormente, Europa y Asia han desarrollado herramientas similares empleando información provenientes de cohortes prospectivas. Sin embargo, la evidencia generada en Latinoamérica y otras regiones del mundo es menos sólida³⁹. Es importante considerar que el RCV calculado difiere entre las distintas regiones geográficas debido a la diferencia en la prevalencia de cada uno de los factores de riesgo para el desarrollo del proceso de aterosclerosis. Entre ellos se incluyen los factores genéticos, los factores ambientales, psicosociales y culturales. Esto ha dado como resultado la necesidad de contar con una herramienta de riesgo desarrollada para cada población específica, validada y calibrada cada cierto tiempo para

detectar los cambios en la prevalencia de los factores de riesgo³⁹.

Una RS publicada por Muthee et al. en 2020 tuvo como objetivo identificar estudios que hubieran evaluado el grado de implementación de escalas de RCV. Los autores incluyeron 25 estudios y reportan el uso de 11 diferentes herramientas de RCV. Las herramientas empleadas fueron la ESC SCORE risk, desarrollada por la ESC y la Evaluación Sistemática de Riesgo Coronario, el *Framingham Risk Score* y su modificación, el *Cardiovascular Risk PROCAM Score*, el *AGLA Risk Score* y el *WHO/ISH Cardiovascular Risk Prediction Charts* desarrollado por la OMS y la Sociedad Internacional de Hipertensión (ISH), entre otras menos empleadas³⁷.

La primera herramienta que empleó una gran cantidad de información para calcular el riesgo de desarrollar ECV en un periodo de tiempo determinado se publicó en el reporte Framingham⁴⁰, y aunque con sus limitaciones, ha servido como una herramienta en todo el mundo para la toma de decisiones en estos pacientes. Esta herramienta consiste en un constructo de distintos factores de riesgo, como los niveles de c-LDL y colesterol total (CT), presión arterial, glucemia y tabaquismo. Un incremento del riesgo relativo de tres veces en comparación con el «riesgo bajo» se denomina «riesgo moderado» y un incremento de cuatro veces el riesgo relativo se denomina «riesgo elevado». Las limitaciones del *Framingham Score* radican en que en la base de datos se incluyeron un número bajo de pacientes y algunos grupos étnicos estuvieron subrepresentados. La evaluación de riesgo global es particularmente útil en adultos jóvenes y de mediana edad para determinar el riesgo relativo y el riesgo absoluto a 10 años⁴⁰. Una RS publicada por Sheridan et al. en 2003 incluyó estudios donde se evaluó la precisión diagnóstica de distintas herramientas basadas en el *Framingham score*. Los autores incluyeron seis estudios y reportaron de buena a excelente sensibilidad y especificidad para la detección de pacientes con incremento del riesgo para desarrollar ECVA⁴¹.

La ESC en colaboración con la Asociación Europea de Cardiología Preventiva (EAPC), la Asociación de Cuidados Cardiovasculares Agudos (ACCA) y la Asociación de Enfermería y Profesionales de la Salud en Cuidados Cardiovasculares (ACNAP) en 2020, desarrollaron otra fórmula de cálculo de riesgo en población europea³⁸ a la que denominaron SCORE, que predice solo el riesgo de muerte cardiovascular por complicaciones relacionadas a la enfermedad coronaria en un periodo de 10 años, y el QRISK, que predice

enfermedad coronaria, ECEV o eventos transitorios isquémicos en 10 años, entre otros³⁸. Las GPC de la ESC sugirieron evaluar el riesgo de ECVA a partir de los 50 años de edad, sin embargo cada vez hay más argumentos para iniciar la evaluación en personas desde los 40 años de edad³⁸. Algunas escalas en extenso evalúan el riesgo a 30 años equivalentes al riesgo de por vida y brindan predicciones sobre el beneficio de iniciar el tratamiento para disminuir cada uno de estos factores de riesgo³⁸. Algunas escalas de cálculo de RCV se pueden encontrar en internet.

Las GPC de la AHA/ACC 2018 sugiere la evaluación matemática del RCV en adultos a partir de los 20 años de edad, con periodicidad de cada cuatro a seis años. Estas GPC recomiendan la utilización de un instrumento que mide el riesgo de complicaciones cardiovasculares mayores a 10 años y que se basó en estudios de cohortes prospectivos conducidos en EE.UU. Se ha utilizado como punto de cohorte de riesgo la probabilidad igual o mayor al 7.5% de desarrollar ECVA igual o mayor al 7.5%; obtenido en este grupo beneficios en los ECA con la terapia con estatinas. De esta manera se estratificó al riesgo bajo a la población con una probabilidad de ECVA menor al 5%, riesgo limítrofe entre el 5 y el 7.5%, riesgo intermedio entre el 7.5 y el 20% y alto riesgo mayor al 20%. En adultos de 20 a 40 años se puede usar la escala de riesgo de por vida para la toma de decisiones¹¹. Como se ha comentado anteriormente, la limitante de estas herramientas es que algunos grupos étnicos están subrepresentados. Se describen también algunos factores de riesgo que se traducen en un aumento del riesgo de ECVA de por vida más que a 10 años¹¹.

La iniciativa de la OMS publicada de manera reciente por Kaptoge et al.⁴² tuvo como objetivo recalibrar las escalas de RCV de la OMS para considerar algunas regiones del mundo de las cuales no se contaba con información suficiente y ello originaba una disminución en la precisión de la herramienta. Para la recalibración se consideraron datos de 85 estudios prospectivos y de las plataformas *Global Burden of Disease* (GBD) y de la *Non-Communicable Disease Risk Factor Collaboration* (NCD-RisC). La información consideró 376,177 participantes sin antecedentes de ECVA establecida. Hasta el 66% de los pacientes se reclutaron en Europa, el 23% en Norteamérica y el restante en Asia y Australia. Los porcentajes de riesgo para poblaciones similares pueden cambiar de manera sensible entre las distintas regiones. Los análisis ulteriores mostraron valores adecuados de discriminación con la herramienta con datos de laboratorio desde 0.685 (intervalo de

confianza del 95% [IC 95%]: 0.629-0.741) a 0.833 (IC 95%: 0.783-0.882)⁴².

Otra herramienta de cálculo de RCV es Globorisk. Esta escala fue desarrollada con la información epidemiológica de ocho cohortes prospectivas, incluida la población mexicana, las cuales fueron integradas en un solo *pool* de información. Los criterios de medición incluyeron personas a partir de los 40 años de edad sin antecedentes de enfermedad coronaria o ECVA. Al igual que la escala SCORE, los autores solamente consideraron como desenlace primario los eventos fatales de ECVA, ya que se consideran mucho más confiables. Solamente en poblaciones donde los datos son muy confiables se calcularon eventos fatales y no fatales³⁹. Se validó la escala de manera externa comparándola con tres cohortes provenientes de EE.UU. que no fueron consideradas en el desarrollo de la herramienta. Los autores emplearon una regresión logística multivariante de Cox para evaluar la asociación de cada factor de riesgo con el desenlace. Se subestratificó por edad y sexo; los factores de riesgo considerados fueron presión arterial sistólica, CT medido en mmol, tabaquismo, y la presencia o ausencia de diabetes medida por laboratorio (glucemia en ayuno ≥ 126 mg/dl, aleatoria ≥ 200 mg/dl y posprandial ≥ 225 mg/dl), dependiendo de la información disponible en cada cohorte. Se consideró CT por su disponibilidad en países en vías de desarrollo. Los autores emplearon el *score* de riesgo para estimar ECVA fatal en 11 países de diferentes regiones del mundo (México, China, República Checa, Dinamarca, Inglaterra, Irán, Japón, Malawi, Corea del Sur, España y EE.UU.), lo que dio como resultado una herramienta específica para cada país y los categorizaron en menos del 3, 3-6, 7-9, 10-14 y más del 15%. El número de participantes que contribuyeron al desarrollo del cálculo matemático fueron 50,129 para estimar las probabilidades de riesgo. Los autores encontraron una proporción de alto riesgo en población mexicana del 16% en hombres y del 11% en mujeres. En general, se encontró un riesgo aumentado en países de ingresos bajos y medios. El consenso de la SMC en el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y aterosclerosis publicado en 2020 sugiere el empleo de la herramienta Globorisk, debido a que se validó en población mexicana³. Este documento también enfatiza los hallazgos del subanálisis del estudio de vida real multicéntrico y multinacional CRUCIAL, que comparó la información basal y al final del estudio entre 278 pacientes (19.6%) latinoamericanos y 1,139 pacientes no latinoamericanos (80.4%); el resultado del estudio en la evaluación del riesgo

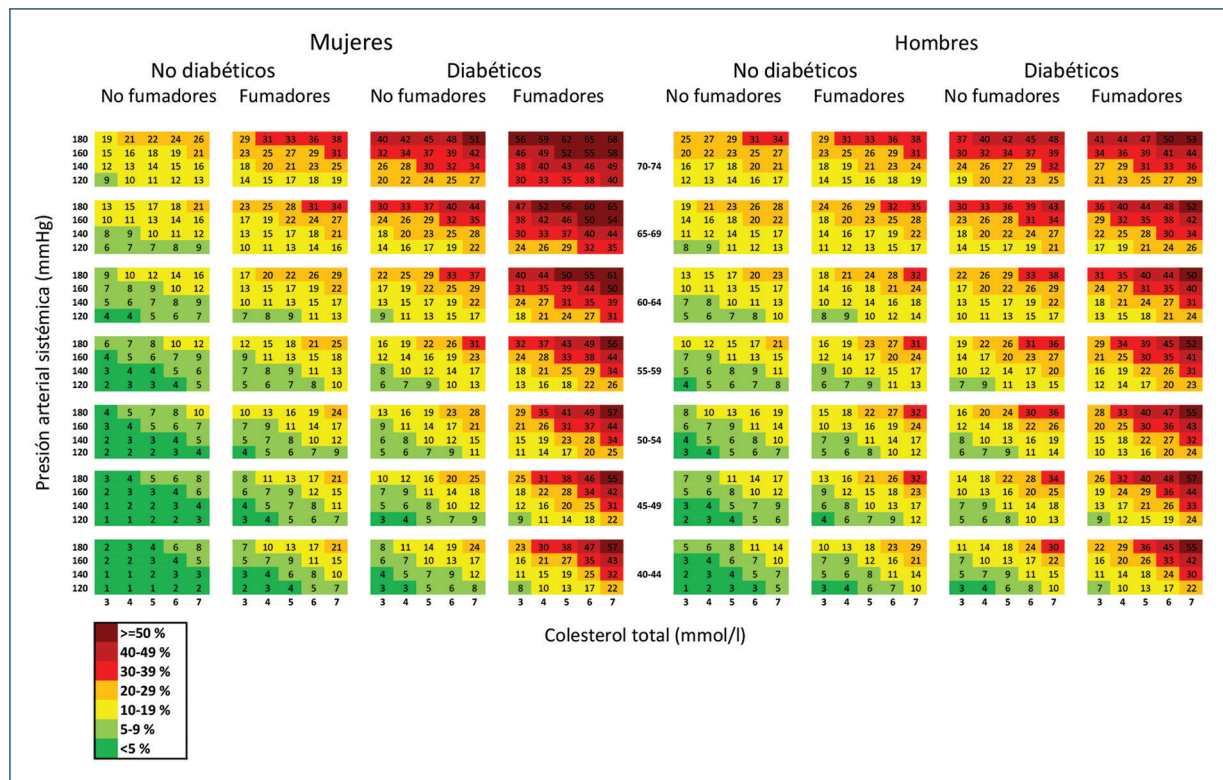


Figura 3. Tabla de evaluación del riesgo cardiovascular (RCV) basada en el modelo matemático Globorisk original, que fue validado en población mexicana. Para evaluar el RCV es necesario contar con el resultado de colesterol total (reproducida con permiso de Hajifathalian et al., 2013³⁹).

médico por la escala de Framingham fue mayor en la población latinoamericana⁴³. Este subanálisis reveló que la población latinoamericana tuvo un mayor índice de masa corporal (IMC), con concentraciones bajas de c-HDL como factor de riesgo mas prevalente. Estos hallazgos concuerdan con los datos de las encuestas nacionales de salud, donde a las cifras bajas de c-HDL se suman cifras altas de TG, lo que refleja el fenotipo de dislipidemia aterogénica manifestado en población mexicana. Estas alteraciones fisiológicas provocan que se requiera una mayor cantidad de moléculas ApoB para ser transportadas. Este fenotipo se ha observado en algunos padecimientos como diabetes y empeoran el pronóstico de la ECVA. En consideración a estos cambios clínicos y bioquímicos, el consenso de la SMC sugiere recalcular el RCV de acuerdo con los valores de colesterol no-HDL, ApoB o ambos en algunas circunstancias clínicas específicas³ (Fig. 3).

Finalmente, la escala Globorisk modifica y utiliza el IMC en lugar de la determinación de CT, la razón de este cambio obedece a que en países de medianos y bajos ingresos la evaluación del riesgo al no necesitar

parámetros bioquímicos se puede realizar en cualquier consultorio médico, incluido centros de salud o servicios institucionales de primer contacto⁴⁴. La correlación del IMC con disglucemia, dislipidemia aterogénica e HAS, como ya fue mencionado, en nuestra población tiene una alta correlación clínica, no sustituye los parámetros lipídicos pero permite la detección temprana de sujetos de alto RCV y con ello iniciar de forma inmediata las recomendaciones de esta guía práctica clínica³ (Fig. 4).

Pregunta 3. ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de las distintas pruebas de laboratorio para medir las diferentes fracciones lipídicas?

Recomendación. Recomendamos realizar la medición del perfil de lípidos completa en todos los pacientes a partir de los 20 años de edad. Es deseable que se lleve a cabo la determinación de las distintas fracciones apolipoproteicas (ApoA1 y ApoB) en todos los pacientes. En casos de que exista una hipertrigliceridemia (mayor a 300 mg/dl) el valor de LDL no es fidedigno, por lo que es necesario aplicar la fórmula de corrección de Martin o tomar en consideración los

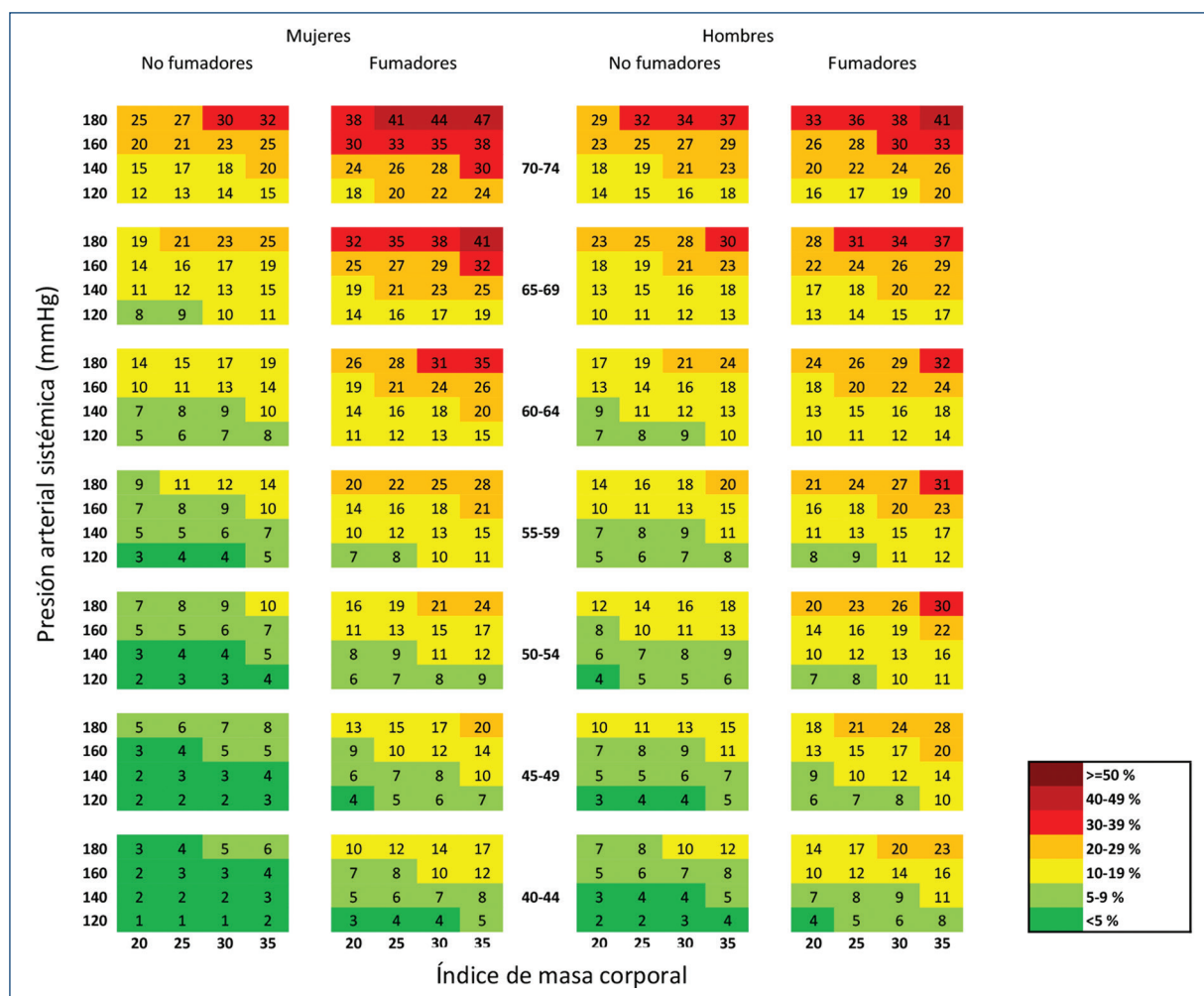


Figura 4. Tabla de evaluación del riesgo cardiovascular basada en el modelo matemático Globorisk modificado validado en población mexicana. Esta herramienta puede ser usada en el consultorio sin la necesidad de tener un resultado de laboratorio de colesterol total (*reproducida con permiso de Ueda et al., 2017⁴⁴*).

valores de c-no-HDL. (Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B; recomendación fuerte).

Revisión de la literatura y análisis

La medición de la concentración de las diferentes fracciones lipídicas en suero es la piedra angular del manejo de las distintas dislipidemias. El colesterol es un lípido (esterol modificado) que se sintetiza en todas las células del organismo y que forma parte de la estructura de las membranas celulares. También sirve como precursor de la biosíntesis de hormonas esteroideas, ácidos biliares y vitamina D. También se le ha demostrado una función en procesos de señalización celular, sobre todo en tejido del sistema nervioso central (SNC). Una buena proporción del colesterol sintetizado en el organismo se produce en el hígado, el cual es excretado en forma de ácidos biliares y después almacenado en la vesícula biliar para ser secretado al

aparato digestivo en forma no esterificada. Alrededor de 50% de este es reabsorbido en el intestino delgado hacia la circulación sistémica⁴⁵. La síntesis del colesterol se regula principalmente por medio de las concentraciones intracelulares en el retículo endoplásmico por la proteína SREBP (*sterol regulatory element-binding protein 1 y 2*). En presencia de colesterol, la SREBP se une a la proteína SCAP (*cleavage-activating protein*) y la INSIG-1. Cuando disminuye la concentración intracelular de colesterol, el complejo proteico se disocia y este migra al aparato de Golgi. Posteriormente la SREBP migra al núcleo celular y actúa como factor de transcripción al unirse el SER (*sterol regulatory element*), el cual estimula la expresión de diversos genes. Uno de los más importantes es el receptor de LDL y la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA)

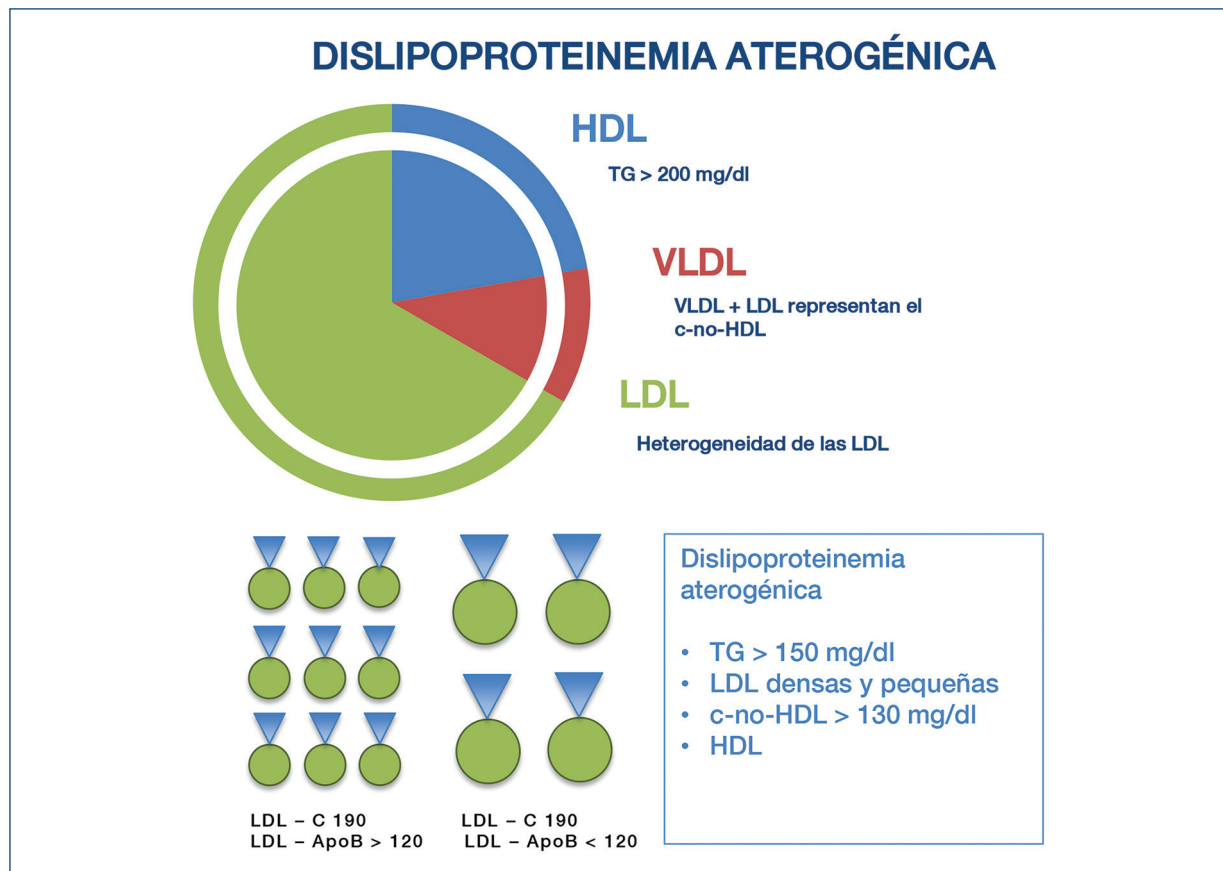


Figura 5. Dislipoproteinemia aterogénica. La heterogeneidad de las LDL y la proporción de ApoB difieren de acuerdo con el tamaño de estas. En pacientes en síndrome metabólico o trastornos de la glucosa e hipertrigliceridemia, la medición del c-no-HDL es un parámetro más fidedigno para evaluar el riesgo cardiovascular. La medición de la ApoB también es un biomarcador útil en estos casos (*reproducida con permiso de Pavía et al., 2020*³).

LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; c-no-HDL: colesterol no vinculado a lipoproteínas de alta densidad; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad; ApoB: apolipoproteína B; TG: triglicéridos.

reductasa; esta última incrementa la producción de colesterol⁴⁵.

Las lipoproteínas son moléculas cuya principal función es la de transportar lípidos en el plasma sanguíneo y otros líquidos extracelulares. Consisten en un molécula con colesterol o TG en el centro, rodeados de una capa periférica de fosfolípidos con su porción hidrofílica orientada externamente en contacto con el agua extracelular o plasmática. Las Apo, a su vez, se encuentran disueltas en esa capa externa, estabilizando la estructura y dándole una función a esta.

El colesterol y las LDL, las VLDL y las HDL se asocian al desarrollo de ECVA. Sin lugar a dudas, el c-LDL es la forma dominante del colesterol aterogénico, lo que no ha sido demostrado con el c-HDL y los quilomicrones. El c-no-HDL comprende todas las moléculas

aterogénicas menos el c-HDL y se obtiene substrayendo el c-HDL del CT. La Apo asociada a c-LDL y c-VLDL es la B (ApoB), y es un indicador muy importante de aterogenicidad. Todas las lipoproteínas que contienen ApoB miden menos de 70 nm de diámetro y pueden cruzar la barrera endotelial acumulándose en la matriz extracelular. Este acúmulo de lipoproteínas es parte del complejo proceso fisiopatológico de acúmulo de lípidos en las paredes arteriales y la formación de un ateroma¹⁰ (Fig. 5).

Se considera que hay dos lipoproteínas relacionadas al c-LDL, ApoB y lipoproteína a (Lp(a)). Debido a que diversos estudios han demostrado la estrecha relación de la ApoB con LDL y VLDL, recientemente ha cobrado mucha fuerza el papel causal de esta con la ECVA, al igual que el c-no-HDL. Aunque tiene sus ventajas,

como no depender de las cifras de TG, su procesamiento es más costoso y no siempre está disponible¹¹. Debido a que todas las lipoproteínas que contienen ApoB, incluyendo VLDL, IDL, TG y LDL, la cuantificación de ApoB estima directamente el número de partículas aterogénicas en plasma¹⁰.

La GPC AHA/ACC 2018 recomienda su medición cuando hay una trigliceridemia mayor a 200 mg/dl. Un nivel mayor a 130 mg/dl corresponde a un nivel de c-LDL mayor a 160 mg/dl y constituye un factor de riesgo importante. La medición de Lp(a) es una forma modificada de LDL y también se asocia a un riesgo incrementado. Estas guías también sugieren su medición cuando hay antecedentes familiares de ECVA prematura y cuando se presenta sin riesgos identificados¹¹. Un resultado de Lp(a) mayor a 50 mg/dl puede considerarse como un factor de riesgo.

El cálculo del c-LDL se lleva a cabo mediante la fórmula de Friedewald, sin embargo, pierde precisión cuando hay TG elevados. Por ello, se emplea la fórmula de corrección de Martin o tomar en consideración los valores de c-no-HDL. Este nuevo método para calcular c-LDL fue desarrollado por Seth Martin et al. en el Hospital Johns Hopkins. El cálculo Martin-Hopkins permite una mayor precisión en cuanto a los niveles de TG de cada paciente y utiliza un factor ajustable para estimar c-VLDL en lugar de un factor fijo de 5¹⁰. No se ha podido demostrar una diferencia importante en la precisión diagnóstica de realizar el estudio en ayuno o posprandial, parece haber muy poca variabilidad de las cifras de c-LDL, de TC y de c-HDL, por lo que ambas opciones son viables para evaluar al paciente de manera inicial^{10,11}.

Los niveles óptimos de colesterol de acuerdo con las GPC AHA 2018¹¹ son menores a 150 mg/dl, que corresponde a niveles de c-LDL de alrededor de 100 mg/dl.

Pregunta 4. ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de las distintas pruebas de gabinete para completar la evaluación de riesgo cardiovascular?

Recomendación. Sugerimos la realización de determinación de calcio en arteria coronaria (CAC) o ultrasonido carotídeo en los sujetos de riesgo intermedio o alto para la correcta estratificación del RCV, cuando sea posible. Sin embargo, la disponibilidad de la medición de CAC no siempre está disponible, y sugerimos en este caso la realización de ultrasonido carotídeo para evaluar la carga de placa. (Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B; recomendación fuerte.)

Revisión de la literatura y análisis

La GPC de la ESC/EAS 2019 para el manejo de las dislipidemias establece que las técnicas de imagen no

invasiva pueden ser de utilidad diagnóstica para evaluar la extensión, la presencia y la severidad de lesiones ateroscleróticas¹⁰. La detección del proceso de aterosclerosis subclínica es relevante en el manejo de los pacientes de nuestra población. La detección de la presencia de calcificaciones arteriales con tomografía computarizada (TC) simple tiene buena precisión diagnóstica y tiene una buena correlación con eventos vasculares. Otro estudio de gabinete que ha mostrado valores predictivos altos es la ultrasonografía (USG), aunque tiene menor precisión para medir el grosor de la relación íntima/media carotídea y para la detección de placa aterosclerótica. Las GPC ESC/EAS 2019 sugieren el uso de estudios de imagen para complementar la determinación de ECVA y de esta manera guiar la toma de decisiones respecto al tratamiento. Se ha demostrado que, en comparación con la estrategia de tratar a todos los pacientes, el uso de técnicas de imagen puede ser costo-efectiva en algunos países. La detección de una disminución de la luz de más del 50% con angiotomografía computarizada (angio-TC) también mejora los valores predictivos sobre los métodos tradicionales para determinar ECVA, por lo que se sugiere la utilización de estudios de imagen (angio-TC o TC) en individuos con riesgo bajo o moderado en quienes la perspectiva de alcanzar la meta de tratamiento para c-LDL no se ha cumplido con modificaciones al estilo de vida únicamente y ya se está considerando iniciar tratamiento farmacológico. No se sugiere emplear estudios de imagen en estadios con riesgo bajo en los cuales no se está considerando el uso de estatinas. Las GPC ESC/EAS 2019 sugieren el uso de USG arterial para evaluar presencia de placa aterosclerótica carotídea o femoral, para reevaluar la clasificación de riesgo en individuos con riesgo bajo o moderado. La determinación de CAC con TC se puede considerar para reevaluar la clasificación de riesgo en individuos asintomáticos con riesgo bajo o moderado¹⁰. Estas pruebas diagnósticas tienen la ventaja de determinar directamente la afectación al órgano dañado y de esta manera poder individualizar el manejo en los pacientes considerando los factores de riesgo involucrados⁴⁶.

Las GPC de AHA/ACC 2018 establecen los avances que se han hecho en los últimos años en la estimación del RCV. El CAC ha sido ampliamente estudiado como una herramienta que puede emplearse para reclasificar a los pacientes que pueden verse beneficiados por el tratamiento farmacológico. Estudios recientes han mostrado que una calificación de CAC igual a 0 indica un riesgo bajo de ECVA en los 10 años subsecuentes, por lo que es factible que no se inicie tratamiento con

estatinas en esos casos, sin embargo, los resultados deben interpretarse con cautela y de manera individualizada, sobre todo en pacientes que presentan otros riesgos importantes de presentar ECVA¹¹. Algunos pacientes adultos de mediana edad presentan una calificación de CAC de 0 y, aunque tienen un riesgo intermedio de ECVA, pueden no recibir tratamiento con estatinas. Cuando los pacientes presentan evaluación de CAC de igual o más de 100 unidades Agatston, se traduce en un riesgo a 10 años de ECVA igual o mayor al 7.5%, lo que se considera un punto de corte para iniciar tratamiento con estatinas¹¹. Se sugiere en pacientes con resultado de 0 que se repita la prueba de CAC a los 5 a 10 años. Las GPC de la Sociedad Europea de Endocrinología (ESE)⁴⁶ sugieren que se determine el CAC en adultos con desórdenes endocrinológicos con riesgo intermedio, particularmente los que tienen otros factores de riesgo, en donde la decisión de iniciar con estatinas u otro manejo farmacológico no está claramente establecido. Por ello se establece que la medición del CAC es la herramienta diagnóstica más confiable para evaluar la aterosclerosis subclínica⁴⁶. De acuerdo con las GPC de la ESE 2020, cuando el CAC es 0 los pacientes son de riesgo bajo y se pueden reclasificar en el grupo de bajo riesgo, a quienes se les puede establecer una estrategia menos agresiva de tratamiento para la dislipidemia. Cuando la calificación es elevada (CAC > 100 o > percentil 75 para la edad, sexo o grupo étnico) los pacientes pueden ser reclasificados en una categoría de alto riesgo con un manejo farmacológico más agresivo.

Las GPC de la Sociedad de Tomografía Computarizada Cardiovascular (SCCT) 2017 establecen dos grupos para la determinación del CAC y su determinación de riesgo de ECVA. El primer grupo con un riesgo a 10 años del 5 al 20% y aquellos pacientes con riesgo < 5% a 10 años, con una historia familiar de ECVA prematura o con algún otro riesgo presente. No se sugiere emplear la medición del CAC como un estudio para evaluar la eficacia del tratamiento para la dislipidemia⁴⁷.

Una RS de la literatura publicada por Pletcher et al.⁴⁸ tuvo como objetivo evaluar la utilidad diagnóstica de la TC con medición de CAC en pacientes asintomáticos. Los autores incluyeron cuatro estudios (más de 13,000 participantes) y los metaanálisis mostraron un RR de 2.1 (IC 95%: 1.6-2.9) para una calificación de 1 a 100; RR de 4.2 (IC 95%: 2.5-7.2) para la calificación de 101 a 400, y RR de 7.2 (IC 95%: 3.9-13.0) para los que resultaron con calificación de más de 400, en comparación con cuando el resultado del CAC es de 0⁴⁸.

Un estudio de prueba diagnóstica publicado por Posadas et al. en 2017 tuvo el objetivo de validar la medición del CAC en población mexicana⁴⁹. Los autores incluyeron 1,423 individuos, en promedio de 53.7 años. Los resultados mostraron una prevalencia de CAC > 0 unidades Agatston del 27%, más alta en hombres (40%) que en mujeres (13%), los valores del CAC aumentaron conforme a la edad de los pacientes y, junto con el c-LDL elevado, se asociaron de manera independiente a una calificación de CAC > 0 en hombres y mujeres. Los portadores de CAC mostraron una mayor prevalencia de dislipidemias, diabetes e HAS, entre otros⁴⁹.

Pregunta 5. ¿Cuál es la estratificación del riesgo cardiovascular?

Recomendación. Recomendamos consultar el algoritmo de estratificación de riesgo y tratamiento (Fig. 6 A-F). (Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A; recomendación fuerte).

Revisión de la literatura y análisis

La ECVA es una de las principales causas mundiales de mortalidad. La prevención se define como una estrategia de intervenciones coordinada y planificada con la finalidad de disminuir el impacto de la ECV en cuanto a mortalidad y discapacidad. Muchos pacientes sobreviven a su primer evento cardiovascular, sin embargo, con la persistencia de los distintos factores de riesgo, continúan en un riesgo elevado de presentar un nuevo evento cardiovascular¹⁰.

El RCV es la probabilidad que tiene una persona de desarrollar un evento cardiovascular aterogénico en cierto periodo de tiempo, considerando la interacción de factores de riesgo específicos en un individuo en particular. Los pacientes que tienen antecedentes de un evento de ECVA, tienen DT1 o DT2, o que tienen una gran cantidad de factores de riesgo (niveles muy altos de Lp(a), CAC mayor a 100, hipercolesterolemia familiar (FH) y duración de diabetes, entre otros) se clasifican como pacientes con alto o muy alto RCV por la mayoría de las GPC y requieren un manejo agresivo de sus comorbilidades y factores de riesgo, y no es tan importante llevar a cabo el cálculo de riesgo con las herramientas disponibles con el fin de clasificar al paciente¹⁰.

Las GPC de la ESC/EAS 2019 recomiendan el cálculo del RCV, incluido el perfil de lípidos, en personas aparentemente sanas (hombres mayores de 40 años y mujeres mayores de 50 años). Estas GPC proponen cuatro categorías de niveles de riesgo, recordando que esto es parte de un proceso continuo y se puede

modificar con el incremento o disminución de los factores de riesgo que el propio individuo presente:

- Los pacientes de riesgo bajo son los que obtuvieron un riesgo menor al 1% para un evento cardiovascular fatal en 10 años. Solamente requieren intervenciones educativas que les permitan mantenerse en ese nivel de riesgo.
- Los pacientes con riesgo moderado son aquellos pacientes con diabetes (DT1 menores a 35 años, DT2 menores a 50 años, que tienen menos de 10 años de evolución) y sin otros factores de riesgo; son los que obtuvieron un riesgo del 1 al 5% para un evento cardiovascular fatal en 10 años.
- Los pacientes con riesgo alto presentan algún factor de riesgo marcadamente elevado (CT > 310 mg/dl, c-LDL > 190 mg/dl o tensión arterial > 180/110 mmHg). También los pacientes con FH sin otro factor de riesgo. Pacientes con diabetes sin daño a órgano blanco o diabetes de más de 10 años de duración o un factor de riesgo adicional. También los pacientes con daño renal moderado (tasa de filtrado glomerular de 30 a 59 ml/min/1.73 m²) obtuvieron un riesgo del 5 al 10% para un evento cardiovascular fatal en 10 años.
- Se categorizan pacientes con riesgo muy alto a aquellos que presentan ECVA documentada clínicamente o por imagen, diabetes con daño a órgano blanco o al menos tres factores de riesgo mayores, también DT1 de más de 20 años y también pacientes con daño renal grave (tasa de filtrado glomerular menor de 30 ml/min/1.73 m²), son pacientes que obtuvieron un riesgo mayor al 10% para un evento cardiovascular fatal en 10 años¹⁰.

Muy recientemente, el Grupo de Trabajo *SCORE2* de la ESC publicó una actualización de su escala de riesgo⁵⁰. Los autores incluyeron información proveniente de 45 cohortes en 13 países (677,684 individuos y 30,121 eventos cardiovasculares). El grupo definió cuatro regiones en Europa de acuerdo con la mortalidad específica de cada país, recalibrando la herramienta según cada región. La herramienta *SCORE* original se basó en cohortes de más de 30 años y no podía recalibrarse a las características demográficas y epidemiológicas actuales, por lo que era importante generar una herramienta actualizada para la población europea⁵⁰.

Las GPC de AHA/ACC 2018¹¹ sugieren que a partir de los 20 años de edad, los factores de riesgo sean evaluados cada cuatro a seis años. Estos lineamientos también categorizan a los pacientes en cuatro niveles de riesgo. Los pacientes con el más alto nivel de riesgo (prevención secundaria y primaria con niveles de c-LDL mayores a 190 mg/dl) son candidatos a iniciar

tratamiento farmacológico, sin la necesidad de calcular RCV, al igual que los adultos de 40 a 75 años con diabetes. Los pacientes adultos de 40 a 75 años pueden clasificarse como riesgo límite (RCV a 10 años del 5 al 7.5%), riesgo intermedio (7.5 a 20%) y riesgo alto (mayor al 20%). En pacientes de 20 a 39 años de edad se sugiere evaluar el RCV de por vida, y solo se considera iniciar tratamiento si hay antecedentes familiares de ECVA prematura y c-LDL igual o mayor a 160 mg/dl¹¹.

Estas GPC describen también los factores que incrementan el riesgo individual para presentar un evento cardiovascular, lo que puede apoyar al clínico a iniciar tratamiento con estatinas en pacientes con un RCV menor al 7.5% evaluado por las herramientas de riesgo. Algunos de estos factores de riesgo son antecedentes familiares de ECVA prematura (hombres < 55 y mujeres < 65 años), FH, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica, enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas, y algunos biomarcadores asociados a RCV incrementado¹¹.

Las GPC de la Sociedad de Endocrinología (*Endocrine Society*) en colaboración con la ESE publicadas en 2020⁴⁶ sugieren llevar a cabo la evaluación del RCV evaluando factores de riesgo tradicionales y utilizando herramientas para evaluación de ECVA a 10 años. (p. ej., *pooled cohort equations*). En adultos con trastornos endocrinológicos con riesgo límite o intermedio (riesgo de ECVA 5-19.9%), particularmente aquellos con factores de riesgo asociados, y en los cuales no está del todo claro cuándo será el inicio de la terapia farmacológica, se sugiere la realización de *CAC score* para ayudar en la toma de decisiones, y consideran esta herramienta como la mejor para evaluar aterosclerosis subclínica. En pacientes sin ECVA documentada o diabetes y con c-LDL mayor a 70 mg/dl, y un RCV a 10 años mayor al 7.5% o los pacientes con RCV a 10 años del 5 al 7.5% además de un factor de riesgo adicional, o *CAC* alterado (por arriba del percentil 75 para su edad, grupo étnico y sexo, o mayor de 100) se debe de considerar el inicio de terapia farmacológica⁴⁶.

Las GPC de ESC/EAS 2019¹⁰ sugieren estrategias para considerar la intervención terapéutica en función de la medición del RCV y las cifras de c-LDL en pacientes no tratados. Al igual que las GPC AHA 2018, estas guías establecen dentro de los factores de riesgo que incrementan *per se* la probabilidad de presentar ECVA, se encuentran historia familiar de ECVA prematura (hombres < 55 años, mujeres < 65 años), hipercolesterolemia primaria (c-LDL de 160-189 mg/dl,

no-c-HDL de 190-219 mg/dl), síndrome metabólico, obesidad e insuficiencia renal crónica, entre muchos otros.

Una gran cantidad de RS de la literatura ha confirmado la eficacia de estas estrategias de tratamiento con distintas alternativas farmacológicas en la disminución del riesgo de ECVA^{51,52}. Una RS publicada por Karmali et al. con la Colaboración Cochrane en 2017⁵³ tuvo como objetivo evaluar el impacto de aplicar herramientas para la evaluación de RCV en la práctica clínica cotidiana en pacientes que no tenían historia de padecimientos cardiovasculares. Los autores incluyeron 41 ECA en donde participaron 194,035 individuos. La calidad metodológica de los estudios fue baja, con alto riesgo de sesgo, y muy pocos establecieron la ocurrencia de eventos cardiovasculares dentro de sus desenlaces (tres ECA). Esta evidencia de baja calidad no pudo demostrar una diferencia significativa entre la cuantificación del RCV en comparación con las prácticas clínicas habituales para disminuir la ocurrencia de eventos cardiovasculares. La incorporación de la evaluación de riesgo de ECVA en la práctica clínica cotidiana mostró que puede ayudar a disminuir las cifras de lípidos, presión arterial y el riesgo multifactorial de ECVA, sin embargo, nuevamente la evidencia es muy limitada y no consistente. Dentro de las limitaciones que se observaron en los estudios fue una muy amplia heterogeneidad en los criterios terapéuticos, tiempos de seguimiento cortos y riesgo de sesgo alto; por lo que es muy difícil para los autores llegar a conclusiones robustas. Las implicaciones que estos hallazgos tienen para futuros estudios de investigación son que se requieren estudios bien diseñados que establezcan con precisión y claridad los criterios de aplicación de las herramientas de evaluación de riesgo de ECVA por tiempo suficiente para encontrar diferencias en la ocurrencia de eventos cardiovasculares y establecer estrategias terapéuticas que consideren también la adherencia a estas por parte de los pacientes y médicos⁵³.

El grupo de expertos mexicano, con base en la evidencia actual, desarrolló de manera consensuada un algoritmo de estratificación del riesgo en donde se propone una toma de decisiones basadas en evidencia científica para el manejo terapéutico. Esta guía de práctica clínica multiinstitucional para la población mexicana estratifica de acuerdo con las características clínicas de la persona o sujeto y/o la clasificación modificada de la escala Globorisk que sustituyó en la original CT y DT2 por el IMC en cuatro grupos de riesgo: leve, moderado, alto y muy alto. La

escala Globorisk original se basa en mortalidad cardiovascular, mientras que la modificada incluye eventos cardiovasculares manejados a 10 años; si bien se pueden utilizar ambas, esta GPC pondera la modificada para ser utilizada de manera generalizada en cualquier consultorio porque no requiere, como fue mencionado anteriormente, de parámetros bioquímicos. Respecto a la detección temprana de prevención cardiovascular, de la misma manera el algoritmo establece los objetivos terapéuticos de c-LDL, c-no-HDL y ApoB.

El grupo de bajo riesgo se caracteriza por ausencia de ECVA, y con una probabilidad de evento cardiovascular mayor a 10 años, medido por la escala modificada de Globorisk menor al 10%. Se recomienda para estos pacientes en prevención primaria mantener niveles de c-LDL óptimo: < de 115 mg/dl; control integral de factores de riesgo y mantener un estilo de vida con dieta equilibrada, actividad física y suspensión de tabaquismo. Se sugiere perfil lipídico anual. El grupo de riesgo moderado tampoco presenta ECVA, pero se calcula una probabilidad de evento cardiovascular medido en la escala modificada de Globorisk de un rango del 10 al 19% en los siguientes 10 años. Los diversos metaanálisis establecen que hay beneficio sostenido de reducción del riesgo con la disminución de 1 mmol (40 mg/dl) de c-LDL en sangre, que corresponde a objetivo primario de este grupo. De manera opcional, lograr niveles séricos de c-LDL por debajo de 100 mg/dl. Además del control estricto de factores de riesgo, se indican las dosis de mediana intensidad de estatinas y una determinación semestral del perfil de lípidos. Se enfatiza la no suspensión del tratamiento farmacológico. Este grupo deberá reclasificarse según el perfil de lípidos, que incluye CT, c-HDL y ApoB, en sujetos: con un IMC > 28, en mujeres en etapa temprana de la menopausia, en presencia de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide o de psoriasis y con antecedentes familiares de ECVA.

El grupo de riesgo alto engloba a pacientes que presentan: FH; diabetes sin daño a órgano blanco que además tengan otro factor de riesgo o bien en el caso de la DT1 de más de 20 años, en DT2 con más de 10 años de establecido el diagnóstico; enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide o la artritis psoriásica, y afección renal moderada o la probabilidad de evento cardiovascular de la escala modificada de Globorisk del 20 al 29%. Los objetivos terapéuticos son más estrictos e incluyen metas por debajo de 100 mg/dl. Como objetivo equivalente un c-no-HDL

por debajo de 130 mg/dl y un opcional de c-LDL por debajo de 70 mg/dl. Además del control estricto de factores de riesgo y modificaciones en el estilo de vida, la dosis recomendadas de estatinas son de alta intensidad y de no lograr los objetivos terapéutico la terapia dual o de combinación estatina-ezetimiba debe establecerse. El grupo de riesgo muy alto incluye pacientes que además de la FH con factores de riesgo agregados presenten ECVA ya establecida como crónica estable, diabetes con daño a órgano blanco y asociada a otros factores de riesgo incluida la proteinuria. Se considera en este grupo también a la enfermedad renal con tasas de filtración de entre 15 y 29 ml/min/1.73m², y una probabilidad de evento cardiovascular mayor entre el 30 al 39% a 10 años medido por la escala modificada de Globorisk. Se recomienda lograr niveles de c-LDL menores a 70 mg/dl o, como equivalente bioquímico, un c-no-HDL por debajo de 100 mg/dl y opcional de c-LDL por debajo de 55 mg/dl. Se recomienda la terapia farmacológica dual o de combinación estatina-ezetimiba para lograr una disminución mayor al 50% de niveles de c-LDL y, de no lograr los objetivos terapéuticos, se recomienda la triple combinación que incluye un inhibidor de la proteína PCSK9. El control estricto de factores de riesgo es necesario, así como los cambios en el estilo de vida. En estos pacientes hay un subgrupo de pacientes que se subclasifica en riesgo extremadamente alto en presencia de las siguientes condiciones clínicas: síndrome coronario agudo, ECVA difusa, enfermedad coronaria de vasos múltiples, enfermedad vascular en dos o más territorios vasculares, enfermedad arterial periférica, diabetes con enfermedad coronaria establecida o una probabilidad de un evento cardiovascular a 10 años en la escala modificada de Globorisk mayor al 40%. El objetivo terapéutico en este grupo es un c-LDL por debajo de 55 mg/dl, lo que requerirá eventualmente de la triple terapia de combinación que incluye estatinas de alta intensidad asociadas a ezetimiba e inhibidores de la proteína PCSK9; además del control estricto de factores de riesgo y cambios en el estilo de vida. La razón de haber incluido una subdivisión de este grupo y no considerarlo como una categoría separada estriba en que no existen estudios aleatorizados prospectivos que comparen la diferencia entre los diferentes tratamientos combinados en esta población; sin embargo, los análisis *post hoc* con inhibidores de la PCSK9 sugieren un mejor costo-beneficio de la triple combinación al alcanzar objetivos de c-LDL por debajo de 55mg/dl.

Pregunta 6. ¿Cuáles son las metas en el tratamiento respecto a los valores de LDL, ApoB y no-HDL de la dislipidemia?

Recomendación. Recomendamos consultar el algoritmo de estratificación de riesgo y tratamiento. (Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A; recomendación fuerte) (Fig. 6 A-F).

Revisión de la literatura y análisis

La mayoría de las GPC y consensos médicos coinciden en la importancia de disminuir las cifras de c-LDL para impactar positivamente en la probabilidad de presentar enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECA). Establecer metas terapéuticas, además de relacionarse a una disminución del riesgo de presentar ECA, ayuda al paciente en la adherencia al tratamiento. No se ha establecido un límite inferior para disminuir las concentraciones de c-LDL. Las GPC ESC/EAS 2019¹⁰ sugieren en pacientes con muy alto riesgo CV una disminución del 50% de los valores de c-LDL, además de considerar una meta establecida en < 55 mg/dl para cada paciente. En pacientes que han presentado un segundo evento cardiovascular en dos años las guías sugieren una meta de c-LDL < 40 mg/dl. En pacientes con alto RCV se sugiere como meta una disminución del 50% en comparación con el inicio y una meta establecida de < 70 mg/dl, en pacientes con riesgo moderado se sugiere una meta establecida de < 100 mg/dl y en pacientes de riesgo bajo se sugiere una meta de < 116 mg/dl¹⁰.

Se han establecido otros lípidos como desenlaces importantes en pacientes con dislipidemias. Las metas para c-no-HDL propuesta por la GPC ESC/EAS 2019 es de 30 mg/dl por arriba de la meta correspondiente al c-LDL para cada paciente. Se sugiere considerar este ajuste en la meta de c-no-HDL en pacientes de muy alto RCV que ya lograron su meta de c-LDL. En general, las metas de los desenlaces secundarios son para c-no-LDL < 85 mg/dl (muy alto riesgo), < 100 mg/dl (alto riesgo) y < 130 mg/dl (riesgo moderado), y para ApoB < 65 mg/dl, < 80 mg/dl y < 100 mg/dl para pacientes con muy alto, alto y moderado RCV¹⁰.

Las GPC de AHA/ACC 2018¹¹ sugiere establecer las metas de tratamiento con base en el porcentaje de disminución de las concentraciones de c-LDL en comparación con el estado basal, por lo que es de suma importancia establecer este antes de iniciar la terapéutica, ya sea en las modificaciones en el estilo de vida o el tratamiento farmacológico. Desde las GPC de 2013, la AHA deja de recomendar el uso de metas numéricas específicas para c-LDL tanto en prevención primaria como secundaria. ECA y RS han demostrado

que establecer modificaciones al estilo de vida pueden lograr una disminución del 10 al 15% en el c-LDL. Las estatinas de moderada intensidad, por su parte, pueden reducir las cifras de c-LDL en alrededor del 30 al 49% y las de alta intensidad en más del 50%. Si se adiciona ezetimiba a la terapia con estatinas se puede observar una mejoría adicional del 15 al 25% en el c-LDL. La disminución más marcada en el porcentaje de la concentración de c-LDL suele observarse de las 4 a las 12 semanas de haber iniciado el tratamiento. Se sugiere evaluar la respuesta al tratamiento entre las 4 a 12 semanas de haberlo iniciado y después de 3 a 12 meses para evaluar adherencia al tratamiento o ajustes necesarios a la posología o al esquema de tratamiento¹¹. Las GPC AHA/ACC 2018 identifican una disminución de más del 35% en prevención primaria, considerando los resultados del tratamiento con estatinas de moderada intensidad en prevención primaria y de más del 50% en prevención secundaria con estatinas de alta intensidad. Sin embargo, sugieren el empleo de inhibidores de PCSK9 cuando el tratamiento con la combinación de estatina + ezetimiba no ha logrado cifras de c-LDL menores a 70 mg/dl¹¹.

Una RS desarrollada por el grupo colaborativo de estudio para el tratamiento del colesterol (CCT) y publicada en la revista *Lancet* en 2015 demostró en 22 estudios incluidos con 134,537 participantes que la terapia con estatinas tuvo un efecto similar, tanto en hombres como en mujeres, en la disminución de c-LDL. Se encontró que una disminución de 38.67 mg/dl en el c-LDL tuvo un impacto similar en ambos sexos, lo que se tradujo en una disminución de la mortalidad con estatinas tanto en mujeres (RR: 0.91; IC 99%: 0.84-0.99) como en hombres (RR: 0.90; IC 99%: 0.86-0.95). Una RS publicada por Silverman en 2016⁵⁴ tuvo como objetivo evaluar la asociación de la disminución de los niveles de c-LDL con la disminución del riesgo de eventos cardiovasculares con el uso de terapias farmacológicas para disminuir el c-LDL. Los autores incluyeron 49 estudios clínicos con 312,175 participantes (promedio 62 años y 122.3 mg/dl en la línea de base) donde se reportaron 39,645 eventos cardiovasculares. Los autores realizaron una metarregresión y encontraron que por cada disminución de c-LDL equivalente a 38.7 mg/dl hubo una disminución del 23% en el riesgo de eventos cardiovasculares (RR: 0.77; IC 95%: 0.71-0.84) para estatinas y del 25% (RR: 0.75; IC 95%: 0.66-0.86) para otro tipo de intervenciones, como dieta, ezetimiba o secuestrantes. Otras intervenciones, como la niacina (RR: 0.95; IC 95%: 0.89-0.99) y fibratos (RR: 0.95; IC 95%:

0.93-0.94), fueron mejores de lo que se esperaba. Para los inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (RR: 1.01; IC 95%: 0.94-1.09) fue menos eficiente de lo que se esperaba y para los inhibidores de PCSK9 (RR: 49; IC 95%: 0.34-0.71) mostraron un impacto mayor al que se esperaba en la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares⁵⁴. La disminución en términos absolutos en el número de eventos cardiovasculares fue significativa en su asociación a la disminución de las cifras de c-LDL. Menores cifras de c-LDL se asociaron a menor riesgo de eventos cardiovasculares⁵⁴.

Pregunta 7. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de las distintas intervenciones en la dieta para lograr una disminución significativa de los lípidos séricos?

Recomendación. Se sugiere la incorporación de patrones de alimentación tipo dieta DASH (*Dietary Pattern to Stop Hypertension*), dieta mediterránea u otras que han demostrado mejorar el perfil de lípidos. Todas estas suelen tener un alto contenido de frutas, verduras, granos enteros, nueces, leguminosas, cereales altos en fibra, productos lácteos bajos en grasa, pescado, carne magra y pollo sin piel. Recomendamos específicamente llevar a cabo las siguientes intervenciones para lograr un impacto positivo en el perfil de lípidos de los pacientes con dislipidemias.

- Intervenciones para la reducción de niveles de CT y c-LDL:
 - Disminución de la ingesta de grasas trans.
 - Disminución del consumo de grasas saturadas.
 - Incrementar la fibra dietética.
 - Incluir a la alimentación alimentos funcionales fortificados con fitoesteroles.
 - Reducción de peso en caso de no encontrarse dentro de rangos saludables, por medio de un régimen de actividad física y una dieta hipocalórica sobre consumo habitual del paciente.
- Intervenciones para la disminución de niveles de TG:
 - Pérdida de peso excesivo, bajo las indicaciones ya mencionadas.
 - Disminución de ingesta de alcohol.
 - Aumento de actividad física habitual.
 - Reducción de la ingesta de hidratos de carbono basado en el consumo habitual.
 - Considerar la suplementación de grasas poliinsaturadas omega-3.
- Intervenciones para aumentar los niveles de c-HDL:
 - Disminución del consumo de grasas trans.
 - Aumento de actividad física habitual.
 - Pérdida de peso excesivo, bajo las indicaciones ya mencionadas.

- Disminución del porcentaje del valor energético total de hidratos de carbono y reemplazarlo por grasa insaturada.
- Disminución de ingesta de alcohol.
- Eliminar por completo el hábito de tabaco.

(Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A; recomendación fuerte.)

Revisión de la literatura y análisis

La asociación de la dieta con el desarrollo de ECA ha sido ampliamente estudiada, ya sea a través de un mecanismo directo o a través de la elevación de las concentraciones de lípidos, glucosa y otros elementos sanguíneos. La evidencia que soporta la asociación de la dieta con el riesgo de ECA proviene de estudios aleatorizados y estudios de cohorte que han mostrado que la dieta rica en grasa saturada incrementa la concentración de c-LDL y de estudios epidemiológicos y aleatorizados que han mostrado que niveles altos de c-LDL se asocian a eventos cardiovasculares. Considerando que la dieta es la combinación de distintos nutrientes, ha sido muy difícil establecer una relación causal a uno solo de sus componentes con el incremento de riesgo de ECA¹⁰. Es por ello que recientemente la investigación se ha dirigido a determinar el impacto de un tipo particular de dieta con el riesgo aumentado de ECA. La evidencia es sólida respecto a que una dieta rica en fruta, vegetales, semillas, legumbres, pescado, aceite vegetal, granos y yogurt, sumado a una baja ingesta de carnes rojas y carnes procesadas, azúcar refinada y sal se asocia a un menor riesgo de desarrollo de ECA¹⁰. Las GPC de la AHA/ACC 2018 y ESC/EAS 2019 recomiendan una dieta de las características mencionadas cuidando conservar las calorías requeridas de acuerdo con las características del paciente, evitando la aparición de sobrepeso. En el caso del síndrome metabólico, la incorporación de una dieta estricta cobra mayor relevancia^{10,11}.

Las grasas son uno de los tres macronutrientes de la dieta humana (proteínas y carbohidratos, los otros dos). Están presentes en una gran proporción de alimentos, principalmente lácteos, carnes, aceites de cocina, etc., y juegan un papel importante teniendo funciones estructurales y metabólicas, entre otras. Solo los ácidos grasos esenciales deben ser incluidos en la dieta de manera obligada^{10,11}.

Los ácidos grasos son componentes primordiales de las grasas, y consisten en un grupo carboxilo conectado a un grupo alquilo, unidos por enlaces simples, dobles o triples, con el resto de enlaces libres ocupados por átomos de hidrógeno. Las grasas saturadas tienen una predominancia de ácidos grasos saturados,

con ausencia de enlaces dobles; mientras que los ácidos grasos no saturados tienen predominantemente ácidos grasos con enlaces dobles. Estos últimos pueden ser monoinsaturados, con enlaces dobles únicos, o poliinsaturados, con dos o más enlaces dobles. La mayoría de los componentes de la dieta tiene una amplia variedad de ácidos grasos. En general, la evidencia soporta la relación causal de una alta ingesta de ácidos grasos saturados provenientes principalmente de productos animales, con la aparición de ECA. Las dietas con alto contenido de ácidos grasos monoinsaturados o poliinsaturados se asocian a un menor riesgo de ECV^{10,11}.

Las recomendaciones para la disminución del RCV por medio del control de la dislipidemia enfatizan el consumo de patrones de alimentación como la dieta tipo DASH, la dieta mediterránea, y/o la dieta propuesta por la AHA. Todos estos suelen tener un alto contenido de frutas, verduras, granos enteros, nueces, leguminosas, cereales altos en fibra, productos lácteos bajos en grasa, pescado, carne magra y pollo sin piel. Adicionalmente, se debe limitar a < 7% del consumo calórico del día a la ingesta de grasas saturadas, < 1% a las grasas trans y < 200 mg/día de colesterol, así como limitar el consumo de azúcares (< 10%), y finalmente, el agregar a la dieta margarina fortificada con esteroles, así como considerar la suplementación de omega-3. En cuanto a las características de ingesta de cada uno de los macronutrientes, se recomienda que el valor energético total de los hidratos de carbono sea del 45 al 55%, ya que una dieta alta en este grupo (> 60%) suele estar relacionada con un aumento en los niveles séricos de TG^{10,11,55}. De igual forma, la calidad de los hidratos de carbono es de suma importancia, deben preferirse los hidratos de carbono complejos como los vegetales, frutas, leguminosas y cereales de grano entero, sobre los simples, ya que estos últimos cuentan con un índice glucémico mayor, que tiene como consecuencia una elevación de la glucemia en menor tiempo, lo que deriva en el aumento del c-VLDL, estimulación de lipogénesis, elevación de TG y disminución de los niveles de c-HDL^{10,11,55}.

Se recomienda una ingesta proteica de 0.8 a 1 g/kg de peso, donde del 50 al 60% deberá provenir de fuentes proteicas de alto valor biológico, es decir, que aporten todos los aminoácidos esenciales; dichas fuentes están compuestas por los alimentos de origen animal. Para lograr cumplir la ingesta de los nueve aminoácidos esenciales mediante fuentes vegetales se recomienda combinar los grupos alimenticios con cereales y leguminosas. En pacientes que padecen insuficiencia renal

crónica o preenfermedad renal crónica se recomienda que el aporte proteico sea de 0.8 g/kg/día con un 60% de alto valor biológico (AVB) para quienes tienen una tasa de filtración glomerular (TFG) superior a 55 ml/min y de 0.6 g/kg/día con un 60% de AVB para aquellos que tienen una TFG de 25 a 55 ml/min^{10,11,55}. El aporte de los ácidos grasos saturados se recomienda de < 10% de las calorías totales, así como una reducción a < 7% en pacientes que presentan hipercolesterolemia, ya que estas son el factor dietético con mayor impacto sobre el c-LDL. Estudios demuestran que las dietas bajas en ácidos grasos saturados reducen un 11% los niveles séricos de c-LDL; este marcador se incrementa de 0.8 a 1.6 mg/dl por cada 1% adicional de la energía proveniente de las grasas saturadas, cuya principal fuente son los productos de origen animal, así como aceites vegetales de palma y coco^{10,11,46,55}.

La ingesta de grasas trans está asociada a un aumento en las concentraciones de c-LDL y disminución de c-HDL, por lo tanto, se asocia con mayor riesgo de ECV. Limitar el consumo de ácidos grasos saturados a < 1% es un punto clave para la prevención de ECV^{10,11,46,55}.

La ingesta de ácidos grasos debe provenir de fuentes monoinsaturadas en un 20% y poliinsaturadas en un 10% (omega-3 y omega-6); sin embargo, la ingesta de omega-6 debe limitarse a < 10% de la energía para minimizar el riesgo de peroxidación lipídica, así como para evitar cualquier disminución de c-HDL^{10,11,46,55}.

Si un 1% de la energía proveniente de la dieta, derivada de los ácidos grasos saturados, se reemplaza por fuentes de omega-6 (ácidos grasos poliinsaturados), esto impacta en una disminución de 2.0 mg/dl del c-LDL. Diversos estudios sugieren beneficios asociados a una disminución hasta el 25% de los niveles de TG en sangre mediante el consumo de omega-3 (proveniente de fuentes como las oleaginosas, salmón, atún, sardinas y semillas de chía, entre otras), de 2 a 4 g^{10,11,46,55}.

Los esteroides vegetales cuentan con una estructura química muy similar al colesterol y se encuentran en frutas, verduras, algunos cereales y aceites vegetales. El consumo diario de 2 a 3 g de esteroides vegetales produce un efecto hipocolesterolémico debido a su mecanismo de desplazamiento competitivo con las moléculas de colesterol sobre la creación de las micelas intestinales^{10,11,46,55}.

Las recomendaciones específicas con mayor impacto para alcanzar niveles óptimos, dependiendo del tipo de alteración presente en el perfil del lípidos propuestos por la ESC, en relación con los cambios en el estilo de vida, son las siguientes^{10,11,55}:

- Intervenciones para la reducción de niveles de CT y c-LDL³:
 - Disminución de la ingesta de grasas trans.
 - Disminución del consumo de grasas saturadas.
 - Incrementar la fibra dietética.
 - Incluir a la alimentación alimentos funcionales fortificados con fitoesteroides.
 - Reducción de peso en caso de no encontrarse dentro de rangos saludables, esto por medio de un régimen de actividad física y una dieta hipocalórica sobre el consumo habitual del paciente.
- Intervenciones para la disminución de niveles de TG:
 - Pérdida de peso excesivo, bajo las indicaciones ya mencionadas.
 - Disminución de ingesta de alcohol.
 - Aumento de actividad física habitual.
 - Reducción de la ingesta de hidratos de carbono basada en el consumo habitual.
 - Considerar la suplementación de grasas poliinsaturadas omega-3.
- Intervenciones para aumentar los niveles de c-HDL:
 - Disminución del consumo de grasas trans.
 - Aumento de actividad física habitual.
 - Pérdida de peso excesivo, bajo las indicaciones ya mencionadas.
 - Disminución del porcentaje del valor energético total de hidratos de carbono y reemplazarlo por grasa insaturada.
 - Disminución de ingesta de alcohol.
 - Eliminar por completo el hábito del tabaco.

El aporte de los ácidos grasos saturados se recomienda de < 10% de las calorías totales, así como una reducción a < 7% en pacientes que presentan hipercolesterolemia, ya que estas son el factor dietético con mayor impacto sobre el c-LDL. Estudios demuestran que las dietas bajas en ácidos grasos saturados reducen un 11% los niveles séricos de c-LDL; este marcador se incrementa de 0.8 a 1.6 mg/dl por cada 1% adicional de la energía proveniente de las grasas saturadas, cuya principal fuente son los productos de origen animal, así como aceites vegetales de palma y coco^{10,11,46,55}.

La fibra dietética, en especial la soluble se encuentra principalmente en leguminosas, frutas, vegetales y cereales de grano entero; este tipo de fibra actúa como secuestrador de sales biliares, lo que puede tener impacto en la reducción de las concentraciones plasmáticas de c-LDL. Esto, mediante el aumento del volumen de agua que dificulta la facilidad del paso de los solutos para alcanzar la membrana del enterocito, lo que provoca una disminución en la absorción de lípidos y de

glucosa. El consumo de 20 a 30 g de fibra total al día reduce el riesgo de ECV entre un 12 y 20%, produciendo una disminución total de colesterol del 5 al 19% y del 8 al 24% en el c-LDL^{10,11,46,55}.

Una RS publicada por Abdelhamid et al. con la colaboración Cochrane en 2018⁵⁶ evaluó el efecto de una dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados, omega-3 y omega-6, en la reducción de la cifra de lípidos. Los autores incluyeron 49 ECA con 24,272 participantes, con un seguimiento de 1 a 8 años. La incorporación de ácidos grasos poliinsaturados no mostró efecto en la mortalidad general (RR: 0.98; IC 95%: 0.89-1.07), pero redujo discretamente, sin significancia estadística, los eventos cardiovasculares ateroscleróticos (RR: 0.87; IC 95%: 0.72-1.06), la mortalidad asociada a eventos cardiovasculares ateroscleróticos (RR: 0.91; IC 95%: 0.78-1.06) y eventos cerebrovasculares (RR: 0.91; IC 95%: 0.82-1.26); todo esto con bajo nivel de calidad de la evidencia⁵⁶. Una RS publicada por Rees con la colaboración Cochrane⁵⁷ evaluó la efectividad de las intervenciones para provocar un cambio en el tipo de dieta de los pacientes con la finalidad de disminuir los riesgos para el desarrollo de ECA. Los autores incluyeron 44 estudios que evaluaron intervenciones educativas para incorporar dietas que puedan mejorar el perfil de lípidos. Los resultados mostraron una disminución del CT en 5.8 mg/dl (IC 95%: 2.32-8.89) y del c-LDL en 6.1 mg/dl (IC 95%: 3.09-9.28) después de 3 a 24 meses. El c-HDL y los TG se mantuvieron sin cambio. La dieta baja en sodio disminuyó la tensión arterial en 2.61 mmHg (sistólica) (IC 95%: 1.31-3.91) y en 1.45 mmHg (diastólica) (IC 95%: 0.68-2.22). Los autores concluyeron que la dieta puede proveer beneficios modestos en los factores de RCV en un lapso promedio de 12 meses⁵⁷. Una RS publicada por Rees et al.⁵⁸ con la colaboración Cochrane evaluó la efectividad de la dieta mediterránea para la prevención primaria de la ECVA. La dieta mediterránea se definió como aquella que contiene al menos dos de los siguientes componentes: a) un cociente alto de grasas monoinsaturadas/saturadas; b) un consumo bajo a moderado de vino tinto; c) alto consumo de vegetales; d) alto consumo de cereales y granos; e) alto consumo de frutas y legumbres; f) bajo consumo de carnes rojas y mayor consumo de pescado, y g) consumo moderado de lácteos. Los autores incluyeron 11 estudios clínicos (52,044 participantes), aunque se observó una heterogeneidad importante en ellos. En siete estudios la intervención se llamó dieta mediterránea. Se observó una discreta reducción del CT (−6.18 mg/dl; IC 95%: −10.05 a −2.32), del c-LDL (−2.70 mg/dl; IC 95%: −5.02

a −0.38). El análisis de subgrupos mostró que en los estudios en donde se describe la dieta como dieta mediterránea se observó una disminución significativa del CT (−8.89 mg/dl; IC 95%: −10.44 a −0.38) en comparación con el grupo control (−2.32 mg/dl; IC 95%: −5.02 a 0.38). Los autores concluyeron que la evidencia es limitada y que se requieren estudios con una mejor estandarización de las intervenciones dietéticas. Otro aspecto es que la dieta mediterránea parece ofrecer beneficios discretos en la mejoría de los factores de RCV. Hooper et al. publicaron una RS con la colaboración Cochrane⁵⁹ en la cual se evaluó el efecto de las modificaciones en la dieta en desenlaces como mortalidad, mortalidad asociada a eventos cardiovasculares, morbilidad y otros desenlaces asociados a ECA. Los autores incluyeron 48 ECA donde se compararon distintas intervenciones. Veinticinco estudios incluyeron 61,958 participantes (1965-2007) y compararon una dieta reducida en grasas vs. control, 15 estudios incluyeron 13,004 participantes (1965-2007) y compararon una dieta modificada en grasas vs. dieta habitual. Nueve estudios incluyeron 1,290 participantes (1994-2009) y compararon una dieta baja en grasa vs. una dieta modificada. Los resultados de los metaanálisis mostraron que no hubo un claro efecto en las intervenciones dietéticas para disminuir la ingesta de grasas en comparación con los grupos control en la disminución de la mortalidad (RR: 0.98; IC 95%: 0.93-1.04; 71,790 participantes; 4,292 muertes), de igual manera no hubo efecto cuando se evaluó la dieta modificada vs. la dieta habitual (RR: 1.02; IC 95%: 0.88-1.18; 11,441 participantes; 1,120 muertes), dieta reducida en grasas vs. dieta habitual (RR: 0.97; IC 95%: 0.90-1.04; 58,130 participantes; 2,936 muertes) o dieta reducida en grasas vs. dieta habitual (RR: 0.97; IC 95%: 0.76-1.23; 2,219 participantes; 236 muertes). Los resultados fueron similares cuando se evaluó mortalidad cardiovascular (RR: 0.94; IC 95%: 0.85-1.04; 65,978 participantes; 1,407 muertes), sin embargo, se observó una discreta disminución en los eventos vasculares (RR: 0.86; IC 95%: 0.77-0.96; 65,508 participantes; 4,887 muertes). Otros desenlaces secundarios no mostraron beneficio de las intervenciones de dieta en eventos cerebrales, mortalidad por cáncer, infartos de miocardio, diagnóstico de diabetes o calidad de vida; aunque la evidencia fue limitada en estos desenlaces secundarios. Una RS publicada recientemente por Medina et al.⁶⁰ evaluó la eficacia de una dieta rica en antioxidantes en pacientes con hipercolesterolemia secundaria. Los autores incluyeron 16 ECA que fueron evaluados con moderado riesgo de sesgo en general. Los autores encontraron

nueve estudios en los cuales se reportaron cambios en el nivel de lípidos. Algunos de los estudios individuales mostraron cambios significativos en el CT y en las cifras de c-LDL. No se efectuaron metaanálisis⁶⁰. Una RS publicada por Vincent et al.⁶¹ reportó, tras realizar una metarregresión donde incluyeron 55 estudios con 2,652 participantes, que hay una asociación directa entre la cantidad de colesterol en la dieta y la disminución en la concentración de c-LDL y una asociación inversa en la concentración de c-HDL, sobre todo en mujeres⁶⁰.

Diversas RS publicada en años recientes han encontrado resultados similares con beneficios discretos en las cifras de lípidos de las distintas variedades de dietas bajas en grasas saturadas, altas en grasas poliinsaturadas o no saturadas, vegetarianas y dieta mediterránea, entre otras⁶²⁻⁶⁷.

Pregunta 8. ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de las distintas rutinas de ejercicio para lograr una disminución significativa de los lípidos séricos?

Recomendación. Recomendamos en todos los pacientes realizar una rutina de ejercicio, preferentemente aeróbico, durante al menos 30 minutos diarios al menos cinco días a la semana y que sea continuo (no dejar pasar más de 48 h entre cada sesión). Es importante considerar que la rutina debe ser individualizada en cada paciente, iniciando de manera paulatina, progresiva, evitando ocasionar alguna lesión al inicio. Es deseable consultar a algún profesional (fisioterapeuta, rehabilitación cardíaca, etc.) para desarrollar la rutina individualizada de ejercicio. (Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A; recomendación fuerte).

Revisión de la literatura y análisis

Las GPC de la AHA/ACC 2018¹¹ recomiendan insistir a todos los pacientes en la necesidad de establecer una rutina de ejercicio de manera formal. Recomendamos actividad física en 3 a 4 sesiones por semana, con una duración de al menos 40 minutos por sesión y que involucre actividad moderada a vigorosa. Las GPC de la ESC/EAS 2019¹⁰ recomiendan una actividad física de 3.5 a 7 horas por semana o de 30 a 60 minutos por día de intensidad moderada en todos los pacientes. Sin embargo, hacen énfasis en que la disminución del c-LDL inducida por ejercicio es muy discreta, aunque cuando se suma a la baja ponderal puede impactar benéficamente en otros padecimientos concomitantes importantes. También se ha reportado disminución en los valores de los TG¹⁰. Las GPC de la ES/ESE 2020⁴⁶ y las GPC sobre actividad física del Departamento de Salud y Recursos Humanos de EE.UU.⁶⁸ también recomiendan implementar en todos los casos actividad

física durante 150 a 300 minutos por semana de moderada intensidad, aeróbica, o 75 a 150 minutos por semana de ejercicio vigoroso, así como ejercicio con resistencia por lo menos dos veces por semana. Coinciden en que el efecto del ejercicio en los lípidos, específicamente en el c-LDL, es discreto (2.5 a 6.0 mg/dl) y es aún menos consistente en la disminución de los valores de TG⁶⁸.

Una RS publicada por Seron et al. con la Colaboración Cochrane⁶⁹ tuvo como objetivo evaluar el impacto de las distintas rutinas de ejercicio en pacientes con RCV aumentado. Los autores incluyeron cuatro ECA (823 participantes) con un seguimiento de entre 16 semanas a 6 meses, con alto riesgo de sesgo. No fue posible hacer metaanálisis debido a la alta heterogeneidad. Solamente un estudio incluyó evaluación de RCV y en los otros se pudo calcular. Las distintas rutinas de ejercicio evaluadas fueron caminata (17 minutos en una pendiente del 5% alcanzando un 70 a 75% de la frecuencia cardíaca límite alternado con tres minutos de caminata plana), baile o deportes como fútbol o baloncesto (45 minutos al 50-55% de frecuencia cardíaca límite tres veces a la semana), ciclismo durante 60 minutos e incrementando a 90 minutos. Solamente dos estudios incluyeron la evaluación del RCV, sin embargo, ninguno de los estudios pudo encontrar diferencias entre ambos grupos (primer estudio: 8.38 vs. 10.71%; $p = 0.054$ y segundo estudio: -0.87% ; IC 95%: -1.57 a -0.17 vs. 0.21% ; IC 95%: -0.52 a 0.94). Respecto a la disminución en los valores de CT, cuatro estudios clínicos incluyeron ese desenlace, pero ninguno pudo encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con ejercicio y el grupo control. Tres estudios clínicos incluyeron c-LDL y c-HDL, aunque no fue posible llevar a cabo un metaanálisis, algunos estudios fallaron en encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con ejercicio y los grupos control. Cuando se encontraron diferencias estadísticamente significativas, estas no fueron clínicamente relevantes; por ejemplo, Nishijima en 2007 reportó un cambio respecto al basal de -3.99 mg/dl (IC 95%: -6.66 a -1.31) en el grupo con ejercicio en comparación con -1.65 mg/dl (IC 95%: -4.47 a 1.17) en el grupo control. Algo similar sucedió en los cuatro estudios que reportaron los cambios basales en el c-HDL, en donde hubo diferencias estadísticamente significativas, pero no fueron clínicamente relevantes⁶⁹.

Un documento del *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) publicado en *JAMA* por O'Connor en 2020⁷⁰ tuvo como objetivo revisar los beneficios de

instituir intervenciones educativas para lograr modificaciones al estilo de vida en adultos con factores de RCV. Los desenlaces relevantes en las RS fueron mortalidad, eventos cardiovasculares y calidad de vida, entre otros. Los autores incluyeron 94 estudios clínicos. Solo el 5% de los estudios evaluaron intervenciones basadas en actividad física y 50 estudios reportaron algún tipo de actividad física. En general, la evidencia es limitada y con pocos eventos reportados, también hay una gran variabilidad en el reporte de los desenlaces y las intervenciones mismas. Las intervenciones educativas se asociaron a una discreta mejoría en distintos desenlaces, como las cifras de presión arterial, de colesterol y de glucemia. Este documento sugiere realizar sesiones múltiples educativas para reforzar los cambios al estilo de vida⁷⁰.

Una RS publicada por Costa et al. en 2019⁷¹ tuvo como objetivo evaluar el impacto del entrenamiento de fortalecimiento muscular aislado en comparación con un grupo control en las concentraciones de CT, TG, c-LDL y c-HDL, entre otros desenlaces. Los autores incluyeron 69 estudios, que mostraron moderado o bajo riesgo de sesgo. Los resultados de los metaanálisis mostraron que el grupo de estudio se asoció a una disminución del CT de 8.48 mg/dl en comparación con el grupo control. Los resultados de los análisis de metarregresión mostraron que la edad, el IMC, la frecuencia de los ejercicios, el tiempo y la intensidad no se asociaron a una disminución mayor de las concentraciones de CT. Respecto a los TG, se observó una disminución de 7.26 mg/dl en el grupo de estudio en comparación con el control. Los datos respecto al c-LDL se obtuvieron de 46 estudios con 1,410 participantes. El metaanálisis mostró una disminución promedio de 9.99 mg/dl en comparación con el grupo control. El subanálisis mostró que la diferencia se mantuvo cuando se analizaron solamente ECA. Un aspecto interesante es que la administración concomitante de medicamentos para disminuir el c-LDL redujo el potencial de disminuir las cifras de esta fracción lipídica en el grupo con ejercicio. Finalmente, los valores de c-HDL mostraron un discreto incremento en el grupo con ejercicio (2.81 mg/dl en promedio) en comparación con el grupo control⁷¹. Otra RS publicada por Malakou et al.⁷² tuvo como objetivo evaluar la combinación de una rutina de ejercicio combinada con la incorporación de dieta mediterránea en la mejoría de algunos desenlaces. Los autores incluyeron 11 ECA con bajo riesgo (42%), moderado (25%) y alto riesgo de sesgo (33%) en los distintos dominios. El resultado de los metaanálisis mostró un beneficio significativo comparado con el

grupo control en la disminución de las concentraciones de CT (−6.30 mg/dl; IC 95%: −9.59 a −3.02), TG (−18.7; IC 95%: −20.13 a −16.80) y c-HDL (+3.99 mg/dl; IC 95%: 1.22-6.77). El c-LDL no fue incluido como desenlace en este estudio. Sin embargo, los autores encontraron un alto grado de heterogeneidad entre los grupos control, por la variación de las intervenciones y el número pequeño de participantes⁷². Otras RS de la literatura han confirmado los hallazgos del beneficio, aunque discreto, que tienen las rutinas de ejercicio constantes en la disminución del perfil de lípidos⁷³⁻⁷⁶.

Pregunta 9. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de las distintas intervenciones para disminuir el peso corporal para lograr una disminución significativa de los lípidos séricos?

Recomendación. Recomendamos instituir una dieta y actividad física que ayude a mantener a todos los pacientes con un IMC por debajo de 25 kg/m². Como recomendaciones generales se recomienda favorecer el consumo de dietas hipocalóricas, bajas en grasas saturadas y ácidos grasos trans, bajas en carbohidratos simples y complejos, ricas en fibra. Como recomendación general se sugieren 20 kcal/kg de peso ideal en personas sedentarias, 25-30 kcal/kg de peso ideal en personas que realizan actividad física moderada y más de 30 kcal/kg de peso ideal en personas que realizan ejercicio intenso. Es deseable que la dieta sea supervisada por un especialista en nutrición. (Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A; recomendación fuerte).

Revisión de la literatura y análisis

De acuerdo con las GPC 2013 de la AHA⁷⁷ sobre obesidad y sobrepeso en adultos, la obesidad se asocia con un aumento en la mortalidad por todas las causas y sobre todo asociada a RCV. Se define el sobrepeso como el IMC entre 25 y 29.9 kg/m² y la obesidad como el IMC igual o mayor a 30.0 kg/m². Las GPC de la AHA/ACC 2018¹¹ y de la ESC/EAS¹⁰ hacen énfasis en el efecto deletéreo del sobrepeso y la obesidad en las cifras de lípidos, sin embargo, el efecto es modesto. Algunos estudios han reportado una disminución de 8.0 mg/dl en el c-LDL por cada 10 kg de disminución ponderal en personas obesas. Se han observado beneficios adicionales en otros desenlaces, como la presión arterial y cifras de glucemia cuando se logra una baja ponderal y se combina con dieta y ejercicio. La ingesta de alcohol y de una dieta rica en carbohidratos, por otro lado, impactan negativamente las cifras de TG. La disminución del peso corporal ha demostrado asociarse a un incremento de 0.4 mg/dl en el c-HDL por cada kg de peso disminuido. De ahí que

las GPC ESC/EAS sugieren la implementación de estrategias para reducir el peso corporal (aun una disminución modesta, del 5 al 10%) con la finalidad de mejorar el perfil de lípidos en los pacientes¹⁰.

Las dietas que tradicionalmente se consideran como desarrolladas para lograr una disminución ponderal se caracterizan por ser bajas en grasa e hipocalóricas, aunque la evidencia científica ha reportado resultados inconsistentes.

Las GPC de la AHA 2013 sobre las modificaciones al estilo de vida para disminuir el RCV⁷⁸ hacen énfasis en la importancia de las estrategias para disminuir el peso en los pacientes para reducir el RCV. Las guías recomiendan una disminución en el porcentaje de las calorías provenientes de grasas saturadas (no mayor al 5 al 6%). Recomiendan la combinación de dietas diseñadas específicamente para mantener el peso adecuado de los pacientes, o en su caso, disminuirlo con rutinas de ejercicio diseñadas con el mismo fin⁷⁸. Las GPC de la AHA⁷⁷ sobre obesidad y sobrepeso en adultos recomiendan medir altura y peso y calcular el IMC al menos de forma anual, o más frecuentemente. También es muy importante medir la cintura, debido a la asociación directa con el aumento del RCV y la mortalidad relacionada. Hacen énfasis en que una pérdida de peso sostenida del 3 al 5% produce beneficios clínicos significativos, y si la baja ponderal es aún mayor, los beneficios serán igualmente incrementados. La evidencia sugiere que una pérdida del 3 al 5% de peso puede disminuir las cifras de TG, glucosa, hemoglobina glucosilada (HbA1c) y el riesgo de desarrollar diabetes. Incrementos mayores en la pérdida de peso se asocian en mejoría de las cifras de c-LDL, c-HDL y disminuyen la necesidad de tratamiento farmacológico. Las guías recomiendan prescribir una dieta que contenga 1,200 a 1,500 kcal/d para mujeres y 1,500 a 1,800 kcal/d para hombres, aunque la cantidad de calorías puede ajustarse dependiendo el IMC. También se puede prescribir una dieta que contenga un déficit de 500 a 750 kcal/d y, por último, prescribir dietas que han demostrado restringir la ingesta de carbohidratos con baja cantidad de fibra y altas cantidades de grasas. Es deseable que estas dietas sean diseñadas por un profesional para ayudar al paciente a conseguir sus metas. Las dietas de muy bajas calorías (definidas con menos de 800 kcal/d) solo deben usarse en circunstancias muy especiales y bajo la supervisión estricta de un profesional de la salud y el monitoreo adecuado. Las guías sugieren considerar la cirugía bariátrica en pacientes con un IMC igual o mayor a 40 kg/m² o mayor de 35 kg/m² con comorbilidades asociadas a su obesidad y que no han

logrado alcanzar las metas propuestas con otras alternativas⁷⁷.

Una RS publicada por Mansoor et al.⁷⁹ tuvo como objetivo evaluar el efecto de las dietas bajas en carbohidratos en comparación con dietas bajas en grasas en el peso corporal y en factores de RCV. Las intervenciones se definieron de acuerdo con la dieta Atkins, con un contenido menor al 20% en carbohidratos del total de la ingesta diaria durante al menos seis meses en personas sanas. Los autores incluyeron 11 ECA con 1,369 participantes. Los resultados del metaanálisis mostraron que los sujetos en el grupo de dieta baja en carbohidratos mostraron una disminución mayor en el peso corporal (DMP: -2.17 kg; IC 95%: -3.36 a -0.99) y en los TG (DMP: -23.03 mg/dl; IC 95%: -32.77 a -13.28), pero con un incremento del c-LDL (DMP: 6.18; IC 95%: 0.11-12.76) y del c-HDL (DMP: 5.41; IC 95%: 3.48-7.34), lo que demostró un posible impacto en factores de RCV entre estas dos distintas estrategias nutricionales⁷⁹.

Se han generado una gran cantidad de lineamientos hablando de estrategias nutricionales para disminuir los factores de RCV. Como regla general, dietas bajas en grasa que contienen menos del 30% de calorías de origen graso del total de calorías y dietas altas en grasa que contienen menos del 30% de calorías de origen graso del total de calorías. Una RS publicada por Schwingshackl et al.⁸⁰ tuvo como objetivo comparar las dietas bajas en grasas vs. las altas en grasas. Los autores incluyeron 32 ECA con 16,082 participantes con un rango de seguimiento de uno a seis años. Los resultados del metaanálisis mostraron que no hubo diferencias significativas en el cambio del peso corporal entre las dietas bajas en grasa en comparación con las dietas altas en grasa (DMP: -0.15 kg; IC 95%: -0.80 a 0.50), sin embargo, cuando se evaluaron dietas hipocalóricas, sí hubo una diferencia discreta a favor de las dietas altas en grasas en comparación con las dietas bajas en grasas (DMP: -0.59; IC 95%: -1.04 a -0.15). Lo mismo se observó con los valores de lípidos, hubo una discreta diferencia, aunque estadísticamente significativa, a favor de las dietas bajas en grasas en comparación con las dietas altas en grasas en el CT (DMP: -4.55 mg/dl; IC 95%: -8.03 a -1.07), en el c-LDL (DMP: -3.11 mg/dl; IC 95%: -4.51 a -1.71) y también una disminución significativa, aunque discreta, en el c-HDL (DMP: -2.35 mg/dl; IC 95%: -3.42 a -1.29)⁸⁰.

Respecto a la composición de los macronutrientes en las dietas, no ha habido un consenso internacional debido a que la evidencia ha sido inconsistente e incluso contradictoria. Se ha observado que las

dietas bajas en grasa pueden tener un efecto en el incremento de las concentraciones de TG y una disminución del c-LDL y por el contrario, las dietas altas en grasa elevan las cifras de c-HDL discretamente. La composición de los distintos tipos de ácidos grasos en las dietas altas en grasas ha mostrado que un incremento en las concentraciones de CT se asocia a dietas ricas en ácidos grasos monoinsaturados y ácidos grasos saturados y bajas en ácidos grasos poliinsaturados. Otros estudios han mostrado que las dietas bajas en grasas se asocian a un aumento de los TG y una disminución del c-HDL en comparación con las dietas donde las grasas saturadas se reemplazaron por ácidos grasos poliinsaturados. Otros datos han sido consistentes respecto a que la dieta mediterránea mejora los distintos desenlaces de RCV⁸⁰. Otra RS publicada por Lu et al.⁶² incluyó 20 ECA con 2,106 participantes con sobrepeso u obesidad, pero sin enfermedad metabólica subyacente. Los resultados del metaanálisis mostraron una disminución del CT (DMP: -7.05 mg/dl; IC 95%: -11.30 a -2.80) y del c-LDL (DMP: -4.41 mg/dl; IC 95%: -7.81 a -1.00) en las dietas bajas en grasa, sin embargo, se observó un aumento discreto, pero estadísticamente significativo, de los TG (DMP: 11.68 mg/dl; IC 95%: 5.90-17.45) y una disminución del c-HDL (DMP: -2.57 mg/dl; IC 95%: -3.85 a -1.28)⁶². Los autores hacen énfasis en esa subpoblación de pacientes con sobrepeso u obesidad que no tienen enfermedad metabólica subyacente (sensibilidad a la insulina normal, marcadores inflamatorios normales y perfil de lípidos normales) y que pueden constituir alrededor del 30% de la población de adultos con sobrepeso u obesidad⁶².

Pregunta 10. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de las distintas intervenciones para cesar la exposición a humo del tabaco para lograr una disminución significativa en el riesgo cardiovascular global?

Recomendación. Recomendamos en todos los pacientes instaurar una estrategia de suspensión del hábito tabáquico con la finalidad de reducir el efecto dañino de las sustancias químicas que producen disfunción endotelial y cambios en el perfil de lípidos. (Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A; recomendación fuerte)

Revisión de la literatura y análisis

Las GPC 2020 de ESC/EAS recomiendan para todos los pacientes evitar la exposición al humo del cigarro en todas sus modalidades¹⁰. La exposición al humo del cigarro es un factor de riesgo bien establecido para diversas ECV, enfermedad pulmonar obstructiva

crónica y cáncer, entre otras. El cese en la exposición al humo del cigarro es por mucho la intervención más efectiva para disminuir el daño que esta produce. El reporte sobre los efectos deletéreos del cigarro del Departamento de Salud Pública de EE.UU.⁸¹ establece que no existe una asociación lineal dosis-respuesta entre la exposición y el RCV, donde se aprecia un incremento importante desde dosis bajas. También establecen una disminución del RCV en los pacientes que han abandonado el hábito tabáquico, aunque esta disminución fue más marcada en mujeres, y se hace significativa hasta los 10 años después de haber abandonado la exposición al cigarro, y persiste su riesgo por encima de las personas que nunca fumaron (RR: 1.9, 10-19 años después). Muchos estudios soportan la observación en la disminución del RCV en pacientes que abandonaron el cigarro. Aun las personas que disminuyen la intensidad de la exposición han mostrado una disminución en diversos marcadores serológicos, menores a los que abandonan por completo el hábito. Sin embargo, la evidencia apunta que incluso una exposición mínima al cigarro aumenta considerablemente el RCV⁸¹.

La exposición al humo del cigarro causa lesión endotelial y disfunción arterial a causa de las sustancias químicas oxidantes y la nicotina. Esto contribuye a preservar un estado proinflamatorio aterogénico. El cigarro incrementa el riesgo de trombosis y causa también incremento en la concentración de los TG y disminución del c-HDL. Una RS publicada por Scherer et al.⁸² encontró en 30 estudios que los fumadores tienen un 10% menos concentración de c-HDL en comparación con los no fumadores; esta asociación tuvo relación dosis-respuesta. Trece estudios mostraron que los pacientes que lograron abandonar la exposición al cigarro consiguieron a los tres meses cifras de c-HDL similares a los no fumadores⁸². Sobre el c-LDL, los autores incluyeron 23 estudios con alrededor de 50,000 participantes. Se observó un aumento del 4% en la concentración de c-LDL en los fumadores, sin embargo, a diferencia del c-HDL, se requirió en promedio dos años a los exfumadores para lograr cifras similares a los no fumadores. Respecto a los TG, los fumadores tienen un 14% mayor concentración de TG que los no fumadores⁸². Una RS publicada por Maeda et al. reporta en estudios transversales un aumento de la concentración de CT (3.0%), TG (9.1%), c-VLDL (10.4%) y c-LDL (1.7%) y menor concentración de c-HDL (-5.7%) en fumadores en comparación con no fumadores⁸³. Los autores condujeron un análisis propio en estudios prospectivos e incluyeron 27 estudios

clínicos en donde se reportaron cambios en los valores de lípidos en fumadores que lograron cesar su exposición al humo del cigarro. Los resultados de los meta-análisis mostraron un aumento en las concentraciones de c-HDL (3.86; IC 95%: 2.86-4.91) al abandonar el hábito del tabaco. Sin embargo, las concentraciones de c-LDL (-2.47; IC 95%: -5.76 a 0.81) y CT (0.11; IC 95%: -1.62 a 1.85) no mostraron diferencias significativas⁸³.

Pregunta 11. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de las estatinas para lograr una disminución significativa de los lípidos séricos u otros desenlaces?

Recomendación. Recomendamos la terapia con estatinas como piedra angular del manejo de la dislipidemia y de la disminución del RCV tanto en prevención primaria como en secundaria y por su buen perfil de seguridad. Para la toma de decisiones recomendamos consultar el algoritmo de estratificación de riesgo y tratamiento (Fig. 6 A-F). (Nivel de evidencia 1++, grado de recomendación A; recomendación fuerte).

Revisión de la literatura y análisis

Las estatinas, también conocidas como inhibidores de la HMG-CoA reductasa, son inhibidores competitivos de la mencionada enzima uniéndose a su sitio activo y disminuyendo la síntesis de mevalonato, la siguiente molécula en la cascada metabólica que produce colesterol en el hígado. Esto es importante debido a la producción endógena del colesterol, la cual es más importante por la noche. El efecto de la administración de estatinas es una disminución en la concentración sérica de colesterol. Algunos beneficios secundarios de la administración de estatinas se han asociado a la inhibición de isoprenoides, lo que ha mostrado mejorar la función endotelial, inmunomodulación y algunos otros efectos cardiovasculares pleiotrópicos de las estatinas^{10,11}.

La GPC de la AHA/ACC 2018¹¹ establece que el manejo con estatinas es la «piedra angular» del tratamiento de las dislipidemias, en adición a las modificaciones en el estilo de vida. Las estatinas se pueden dividir en tres categorías de acuerdo con su eficacia farmacológica: alta intensidad, moderada intensidad y baja intensidad. Las estatinas de alta intensidad disminuyen los niveles de c-LDL en igual o más del 50%, las de moderada intensidad en un 30 a 49% y las de baja intensidad en menos del 30%; obviamente considerando la variabilidad biológica. Estas GPC recomiendan iniciar estatinas de alta intensidad con la meta de reducir un 50% los niveles de c-LDL en pacientes con ECVA establecida menores de 75 años; se puede optar por estatinas de moderada intensidad en caso de no poder

Tabla 4. Clasificación de las estatinas por su eficacia farmacológica*

Estatinas de alta intensidad	Estatinas de mediana intensidad	Estatinas de baja intensidad
Disminución >50% con la dosis clínica diaria habitual	Disminución del 30 al 50% con la dosis clínica diaria habitual	Disminución <30% con la dosis clínica diaria habitual
Atorvastatina 40-80 mg Rosuvastatina 20-40 mg	Atorvastatina 10-20 mg Rosuvastatina 5-10 mg Simvastatina 20-40 mg Pravastatina 40-80 mg Lovastatina 40 mg Fluvastatina 40 mg (bid) Pitavastatina 2-4 mg	Simvastatina 10 mg Pravastatina 10-20 mg Lovastatina 20 mg Fluvastatina 20-40 mg Pitavastatina 1 mg

*Las dosis en negrita fueron evaluadas en estudios clínicos controlados. Modificada de Stone, et al., 2014¹⁴⁵.

usar las de alta intensidad. En estos pacientes se puede agregar ezetimiba si no se logra la meta de disminución de c-LDL. En pacientes mayores de 75 años con muy alto riesgo de ECVA la terapia con una estatina de intensidad moderada y en casos de no alcanzar la meta terapéutica, la terapia combinada es una opción terapéutica¹¹ (Tabla 4).

Esta GPC también recomienda en pacientes adultos de 40 a 75 años con riesgo de moderado a alto iniciar con terapia con estatinas, sobre todo en pacientes que además tienen factores de riesgo adicionales que condicionen un aumento del RCV. Obviamente, la variabilidad biológica (genética y ambiental) produce un rango muy amplio en la eficacia de las estatinas entre los pacientes, su eficacia es proporcional a la magnitud de la disminución de c-LDL obtenida. Algunos estudios han mostrado que los pacientes con un mayor riesgo se benefician más de una mayor disminución de los valores de c-LDL¹¹. Considerando la evidencia existente, es deseable lograr la mayor disminución en el RCV posible, por lo que se sugiere utilizar una estatina de alta intensidad con el objetivo de disminuir el c-LDL en más del 50%, sobre todo en pacientes de alto y muy alto RCV (consultar el algoritmo de manejo). Estas GPC sugieren evaluar la respuesta al tratamiento de acuerdo con el porcentaje de reducción de las cifras de c-LDL, por lo que se recomienda que en todos los pacientes se tenga un perfil de lípidos completo al inicio de la evaluación y antes de iniciar el tratamiento. Se espera una eficacia máxima entre las 4 a 12 semanas de haber iniciado el tratamiento con estatinas¹¹.

Las GPC de la ESC/EAS 2019¹⁰ establecen que las estatinas han demostrado disminuir el RCV en una gran cantidad de ensayos clínicos y RS. Por cada 38 mg/dl de reducción de valores de c-LDL disminuyen un 22% los eventos vasculares mayores (infarto agudo de miocardio [IAM], ECEV, muerte, etc.), en un 23% los eventos coronarios mayores y la mortalidad total en un 10% a los cinco años, esto equivalente en todas las subpoblaciones estudiadas. En pacientes sin antecedentes de enfermedad vascular, la disminución de 38 mg/dl de c-LDL se ha asociado a una disminución del 9% de la mortalidad por cualquier causa. Estas GPC recomiendan elegir un régimen de estatinas dependiendo las metas que se deseen alcanzar y la evaluación de RCV. El perfil de seguridad de las estatinas y sus propiedades farmacológicas difieren entre la clase. Se sugiere su administración por la tarde. Es común el dolor muscular sin afectaciones funcionales ni de laboratorio importantes (10 a 15% de pacientes usuarios de estatinas). El evento adverso más relevante clínicamente es la miopatía, con elevación de creatina fosfoquinasa y cierta alteración funcional, pero que revierte con la suspensión del tratamiento con estatinas. La progresión de la miopatía puede evolucionar a la rabdomiólisis (la forma más grave de daño muscular), que se caracteriza por dolor muscular, necrosis muscular y mioglobinuria que puede causar insuficiencia renal e incluso la muerte, sin embargo, su frecuencia es muy baja (1 a 3 casos/100,000 pacientes/año). Otros eventos adversos incluyen alteraciones hepáticas, donde se ha observado una discreta elevación de la alanina aminotransferasa que se presenta en el 0.5 a 2.0% en pacientes con estatinas, sobre todo en el uso de estatinas más potentes y a mayor dosis. El daño hepático importante es sumamente raro. También se ha reportado un riesgo aumentado de cifras de glucosa en sangre y desarrollo de DT2. Se ha estimado que el NNH (número necesario para causar daño) es de 255 sobre cuatro años de tratamiento con estatinas, sin embargo, también es dependiente dosis. No hay evidencia que sustente la asociación del uso de estatinas con eventos adversos renales ni hematológicos. Sin lugar a dudas, los beneficios en la reducción del RCV superan de manera importante los riesgos de los eventos adversos descritos, de acuerdo con esta GPC¹⁰.

Una RS publicada por Baigent et al. en 2010 y cuyos resultados han sido ampliamente aceptados y citados⁸⁴ tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la terapia con estatinas para la disminución de c-LDL. Los autores incluyeron ECA con al menos 1,000 participantes y dos años mínimos de duración del

tratamiento. Los resultados del metaanálisis mostraron que en las terapéuticas de estatinas de baja intensidad se obtuvo una disminución de c-LDL a un año de 19.72 mg/dl; en contraste, los esquemas de estatinas de alta intensidad lograron una disminución del 15% (IC 95%: 11-18%) en la incidencia de eventos vasculares mayores, infarto de miocardio no fatal (13%; IC 95%: 7-19%), revascularización coronaria (19%; IC 95%: 15-24%) y de ECEV isquémico (16%; IC 95%: 5-26%). Los 26 estudios clínicos incluidos (alrededor de 170,000 participantes) mostraron en conjunto una reducción del 10% en la mortalidad de cualquier causa por cada 38.67 mg/dl de disminución en el c-LDL. Respecto a la seguridad, los eventos adversos importantes fueron la miopatía, que progresó a rabdomiólisis que se observó en 1 en 10,000 pacientes tratados en los regímenes de estatinas, y que se presentaron de manera proporcional a un incremento de la dosis e intensidad de la estatina. Un aspecto importante que demostró la actualización de esta RS respecto a una previamente publicada es que la disminución adicional de las concentraciones de c-LDL con terapia de estatina más intensivas demostraron lograr una mayor disminución en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores⁸⁴ (Tabla 5).

Una RS publicada por Chou et al.⁸⁵ para el USPSTF en 2016 tuvo como objetivo revisar la eficacia y seguridad de las estatinas para la prevención de la ECVA en pacientes mayores de 40 años. Los autores incluyeron 19 ECA en adultos con eventos cardiovasculares previos con un total de 71,344 participantes. Todos los estudios incluyeron personas con un riesgo aumentado de presentar ECVA. La mayoría de los estudios fueron calificados como de moderada a buena calidad y solamente uno de baja calidad, y la mayoría fueron patrocinados por la industria farmacéutica. Los resultados del metaanálisis mostraron una reducción con las estatinas en el riesgo de muerte por cualquier causa (RR: 0.86; IC 95%: 0.80-0.93), mortalidad cardiovascular (RR: 0.69; IC 95%: 0.54-0.88), ECEV fatal o no fatal (RR: 0.71; IC 95%: 0.62-0.82) e IAM fatal o no fatal (RR: 0.64; IC 95%: 0.57-0.71), entre otros desenlaces. Los análisis de sensibilidad, al retirar los datos de los estudios JUPITER y ASCOT-LLA que contaron para el 40% de los participantes, mostraron resultados muy similares en los metaanálisis. Los análisis en subpoblaciones mostraron que no hubo diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares basadas en sexo, edad, etnia, nivel basal de lípidos, *score* cardiovascular, diabetes, HAS o la presencia de síndrome metabólico. El perfil de seguridad de las estatinas

mostró que no hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de eventos adversos graves (RR: 0.99; IC 95%: 0.94-1.04), cualquier cáncer (RR: 1.02; IC 95%: 0.90-1.16), mialgias (RR: 0.96; IC 95%: 0.79-1.16), rhabdomiólisis (RR: 1.57; IC 95%: 0.41-5.99), miopatía (RR: 1.09; IC 95%: 0.48-2.47). Los resultados del metaanálisis mostraron en seis estudios que no hubo mayor incidencia de diabetes (RR: 1.05; IC 95%: 0.91-1.20), sin embargo, el estudio JUPITER, que evaluó una estatina de alta potencia, sí encontró un riesgo incrementado de diabetes (RR: 1.25; IC 95%: 1.05-1.49) en pacientes que presentaban al menos un factor de riesgo para glucemia alta (RR: 1.28; IC 95%: 1.07-1.54)⁸⁵.

Una RS publicada por Zhang et al. en 2020⁸⁶ con «metaanálisis en red» tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de las estatinas (siete distintas) en pacientes con dislipidemia, ECV y diabetes *mellitus*. Los autores siguieron la metodología contenida en el *Manual Cochrane* y utilizaron la herramienta RoB (*Risk of Bias*). Los criterios de inclusión para los estudios fueron ECA donde el método de aleatorización, cegamiento y asignación fueron claramente reportados, donde se comparó una estatina en comparación con placebo u otra estatina, donde se emplearon dosis terapéuticas de la estatina y donde se reportaron las cifras basales y al final del estudio. Los autores calificaron la mayoría de los estudios como con bajo riesgo de sesgo de acuerdo con la herramienta RoB. Los autores incluyeron 50 estudios controlados y para los resultados del «metaanálisis en red» se empleó el área bajo la curva de probabilidad de rango acumulativa (SUCRA), donde se categorizan el tratamiento óptimo (100%) contra el peor tratamiento (0%). En los resultados del «metaanálisis en red» respecto a la eficacia para disminuir el c-LDL las distintas estatinas se categorizaron de la siguiente manera: rosuvastatina (ROS) > atorvastatina (ATO) > pitavastatina (PIT) > simvastatina (SIM) > Pravastatina > fluvastatina (FLU) > lovastatina (LOV) > PLA, la eficacia comparada para el incremento del c-HDL se categorizó en FLU > LOV > PARA > PIT > ATO > SIM > ROS > PLA, para disminuir el CT LOV > ATO > ROS > SIM > PIT > FLU > PRA > PLA, para disminuir los TG LOV > PRA > ROS > FLU > ATO > PIT > SIM > PLA, para incrementar la ApoA1 ROS > SIM > FLU > ATO > LOV > PLA > PIT > PARA y para disminuir la ApoB ROS > SIM > ATO > PIT > PRA > FLU > LOV > PLA. Estos resultados son consistentes con la clasificación de estatinas de alta, moderada y baja potencia. Las limitaciones de esta RS incluyen un rango muy amplio de tiempo de seguimiento (14 días a 5 años), un

amplio rango de posología entre los tratamientos y algunos estudios (10 estudios) utilizaron dosis variables de estatinas, lo que pueden llevar a sesgo en los resultados del «metaanálisis en red»⁸⁶.

Una RS publicada por Taylor et al. en 2014 con la Colaboración Cochrane tuvo como objetivo⁸⁷ evaluar la eficacia y seguridad en personas sin historia previa de ECVA. Los autores incluyeron 19 ECA (56,934 participantes) y los resultados del metaanálisis mostraron que el tratamiento con estatinas redujo la mortalidad debida a cualquier causa (RM: 0.86; IC 95%: 0.79-0.94), así como la ECVA fatal y no fatal (RR: 0.75; IC 95%: 0.70-0.81), eventos coronarios fatales y no fatales (RR: 0.73; IC 95%: 0.67-0.80), y ECEV fatal y no fatal (RR: 0.78; IC 95%: 0.68-0.89). En todos los estudios se apreció una disminución de las cifras de CT y de c-LDL, sin embargo, se apreció una heterogeneidad importante entre los estudios. Nuevamente, con respecto a la seguridad, no se apreciaron diferencias en la incidencia de eventos adversos entre los pacientes que recibieron estatinas y el grupo control (RR: 1.00; IC 95%: 0.97-1.03), ni tampoco hubo diferencias en los pacientes que descontinuaron debido a eventos adversos entre grupo de tratamiento y grupo control. La rhabdomiólisis fue sumamente rara, afectando a 3 de 19,410 participantes en el grupo con estatinas de seis ECA, pero el riesgo no se vio aumentado en el grupo de tratamiento (RR: 1.00; IC 95%: 0.23-4.38). Otros eventos adversos no fueron significativamente distintos: diabetes (RM: 1.18; IC 95%: 1.01-1.39), ECEV hemorrágico (RM: 0.97; IC 95%: 0.54-1.75), elevación de enzimas hepáticas (RR: 1.16; IC 95%: 0.87-1.54), problemas renales (RM: 1.11; IC 95%: 0.99-1.26), artritis (RM: 1.20; IC 95%: 0.82-1.75) y mialgia (RM: 1.03; IC 95%: 0.97-1.09)⁸⁷.

Una RS publicada por Adams et al. en 2014⁸⁸ tuvo como objetivo conocer el efecto clínico de distintas dosis de la ROS, estatina de alta potencia, para la disminución del CT, c-LDL, c-no-HDL y TG, y el aumento del c-HDL. Los autores incluyeron 18 estudios controlados con placebo y 90 estudios antes y después en 19,596 participantes. Los resultados del metaanálisis mostraron que ROS de 10 a 40 mg/día se asoció una disminución del 46 al 55% en las cifras de c-LDL, con una alta calidad de los estudios clínicos. Comparado con la ATO, la ROS fue tres veces más potente para disminuir las cifras de c-LDL. La ROS aumentó los valores de c-HDL en un 7%⁸⁸. Otra RS de la Colaboración Cochrane publicada por Adams et al. en 2015⁸⁹ tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la ATO, los autores incluyeron 296 estudios clínicos con 38,817

Tabla 5. Perfil de seguridad de las estatinas

Eventos adversos asociados a las estatinas	Frecuencia	Condiciones predisponentes	Soporte científico
Síntomas musculares asociados a las estatinas			
Mialgias (CK normal)	Infrecuente (1-5%) - ECA Frecuente (5-10%) - Estudios observacionales	Edad, mujer, bajo IMC, fármacos inhibidores de las CP450, comorbilidades, ingesta de alcohol, trauma y ejercicio intenso	ECA/ observacionales
Miositis/miopatía (CK elevada) con síntomas evidentes	Raro		ECA/ observacionales
Rabdomiólisis (CK elevada>10x y daño renal)	Raro		ECA/ observacionales
Miopatía autoinmune asociada a las estatinas (anticuerpos anti-HMGCR)	Raro		ECA/ observacionales
Metabólicos			
Diabetes de inicio reciente	Depende de la población Se presenta con más frecuencia en pacientes con factores predisponentes	Estatinas de alta intensidad y factores de riesgo presentes (IMC>30, glucemia en ayuno>100 mg/dl, síndrome metabólico y HbA1c>6%)	ECA/ observacionales
Hepáticos			
Elevación de enzimas hepáticas (> 3x)	Infrecuente		ECA/ observacionales
Insuficiencia hepática	Rara		
Sistema nervioso central			
Memoria, cognición	Rara		Reportes de casos/ no se ha reportado en ECA
Oncología			
Cáncer	No se ha comprobado asociación		ECA/metaanálisis
Otras			
Función renal, cataratas, ruptura de tendón, EVC hemorrágico, enfermedad intersticial de pulmón, testosterona baja	No hay evidencia de asociación		

CK: creatina cinasa; ECA: estudio controlado y aleatorizado; HMGCR: 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa; IMC: índice de masa corporal; HbA1c: hemoglobina glucosilada; EVEC: enfermedad vascular cerebral.
Modificada de Grundy et al., 2019¹¹.

participantes, 54 fueron ECA. Los metaanálisis mostraron que la ATO en un rango de posología de 10 a 80 mg/día logró una disminución del c-LDL del 37.1 al 51.7%. No hubo diferencias en la discontinuación por eventos adversos entre el grupo de tratamiento y el grupo control (cociente de riesgos: 0.98; IC 95%: 0.68-1.40)⁸⁹. La más reciente RS publicada por Adams et al.,

en 2020, con la Colaboración Cochrane, evaluó la eficacia y seguridad de la PIT para la disminución de lípidos. Los autores incluyeron cinco ECA y 42 estudios antes y después con 5,436 participantes estudiados en un periodo de 3 a 12 semanas. Los resultados del metaanálisis mostraron que la PIT en dosis de 1 a 16 mg/día redujo el c-LDL del 33.3 al 54.7%, CT del

23.3 al 39% y TG del 13.0 al 28.1%. La PIT, estatina de alta potencia, demostró ser seis veces más potente que la ATO y 1.7 más potente que la ROS⁹⁰.

Una RS reciente publicada por Zhao et al.⁹¹ que incluyó la realización de un «metaanálisis en red» con el objetivo de hacer una comparación indirecta de la eficacia y seguridad de distintas alternativas farmacológicas (inhibidores de la PCSK9 y estatinas) para el manejo de la dislipidemia. Los autores incluyeron 84 ECA, con 246,706 participantes, que fueron considerados con bajo riesgo de sesgo calificados con la herramienta RoB de la Colaboración Cochrane. De esos 84 estudios clínicos, 33 evaluaron estatinas, 22 ezetimiba y 29 inhibidores de PCSK9. La media de duración del tratamiento en los estudios con estatinas fue de 3.2 años, 0.3 años para ezetimiba y 0.5 años para los inhibidores de la PCSK9. Los resultados del «metaanálisis en red» muestran que los inhibidores de la PCSK9 tuvieron la mejor «jerarquización» para disminuir las cifras de c-LDL (diferencia de medias estandarizada [DME]: -50.76; IC 95%: -58.26 a -43.26), c-HDL (DME: 7.73; IC 95%: 6.11-8.63), CT (DME: -35.81; IC 95%: -39.53 a -32.09), seguido de las estatinas que obtuvieron una «jerarquización» de segundo lugar para mejorar c-LDL (DME: -34.03; IC 95%: -44.21 a -23.84), c-HDL (DME: 4.17; IC 95%: 2.78-5.57) y CT (DME: -24.75; IC 95%: -28.66 a -20.85), y finalmente ezetimiba, que quedó «jerarquizada» tercera en disminución del c-LDL (DME: -18.70; IC 95%: -25.80 a -11.59), c-HDL (DME: 2.43; IC 95%: 1.32-3.53) y de CT (DME: -13.75; IC 95%: -16.73 a -10.78)⁹¹. Respecto a los eventos cardiovasculares, 58 estudios clínicos con 226,368 participantes reportaron esos desenlaces. No hay estudios que compararan directamente los distintos fármacos para estos desenlaces y los resultados del «metaanálisis en red» no fueron claramente significativos en encontrar una alternativa farmacológica superior. En general, las estatinas quedaron «jerarquizadas» en primer lugar (RM: 0.80; IC 95%: 0.76-0.85), los inhibidores de la PCSK9 segundos (RM: 0.82; IC 95%: 0.74-0.92) y en tercer lugar la ezetimiba (RM: 0.88; IC 95%: 0.76-1.01) en comparación con placebo. En cuanto a la reducción de la mortalidad por cualquier causa, 72 estudios clínicos incluyeron a 228,992 pacientes. Los resultados del «metaanálisis en red» mostraron mejor «jerarquización» de las estatinas (RM: 0.90; IC 95%: 0.85-0.96), seguido de los inhibidores de la PCSK9 (RM: 0.90; IC 95%: 0.79-1.04) y por último la ezetimiba (RM: 0.96; IC 95%: 0.83-1.11)⁹¹. Otra RS con «metaanálisis en red» publicada por Khan et al.⁹² en 2018 comparó distintas clases terapéuticas. Los

autores incluyeron 39 ECA con 189,116 participantes. Los resultados del «metaanálisis en red» «jerarquizaron» los distintos tratamientos utilizando el SUCRA en donde los inhibidores de la PCSK9 fueron el mejor tratamiento para eventos cardiovasculares mayores (SUCRA, 85%), IAM (SUCRA, 84%) y ECEV (SUCRA, 80%). Los inhibidores de la PCSK9 reducen el riesgo de eventos cardiovasculares mayores comparado con ezetimiba + estatinas (RM: 0.72; IC 95%: 0.55-0.95), estatinas (RM: 0.78; IC 95%: 0.62-0.97) y placebo (RM: 0.63; IC 95%: 0.49-0.79)⁹².

Una RS publicada por Choi et al. demostró que la adición de ácidos grasos omega-3 a la terapia con estatinas no disminuyó de manera significativa el c-LDL en comparación con la terapéutica de estatinas como monoterapia (DME: -0.090; IC 95%: -0.204 a 0.025)⁹³. Una RS publicada por Sabatine et al.⁹⁴ tuvo como objetivo evaluar el impacto de la disminución ulterior de cifras de c-LDL en pacientes a los cuales ya se había logrado una meta de 70 mg/dl. Los resultados del metaanálisis mostraron una reducción progresiva del RR de presentar eventos vasculares mayores en pacientes que ya habían logrado cifras bajas de c-LDL (63 mg/dl) y que llegaron a disminuir aún más estas cifras (21 mg/dl) (RR: 0.79; IC 95%: 0.71-0.87). No se observó un incremento de eventos adversos⁹⁴.

Otras RS previas han confirmado la eficacia y seguridad de las estatinas para el manejo de las dislipidemias y disminuir el RCV.

Se han publicado RS y documentos de consenso que han llevado a cabo revisiones muy exhaustivas con el objetivo de entender mejor el perfil de seguridad de las estatinas. Un documento de consenso de la AHA en 2018 llevó a cabo una revisión exhaustiva sobre el perfil de seguridad de las estatinas. Establecieron que el riesgo de daño muscular asociado a estatinas es <0.1% y el riesgo de hepatotoxicidad es de alrededor del 0.001%. El riesgo de diabetes de reciente diagnóstico es de alrededor del 0.2% por año de tratamiento. Se ha reportado alrededor del 10% de discontinuación del tratamiento con estatinas debido a los eventos adversos en EE.UU.⁹⁵. Los factores de riesgo que se han identificado para la ocurrencia de miopatía asociada a estatinas no han sido claramente establecidos, aunque parece que la edad avanzada es uno de ellos. El hipotiroidismo, enfermedad muscular preexistente, enfermedad renal e interacciones farmacológicas conocidas son precipitantes comúnmente asociados. De igual forma, el riesgo de desarrollar diabetes en pacientes bajo tratamiento con

estatinas se ubica básicamente en la población que tiene múltiples factores de riesgo intrínsecos para diabetes⁹⁵ (Fig. 6 A-F).

Pregunta 12. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los inhibidores de la absorción del colesterol para lograr una disminución significativa de los lípidos séricos u otros desenlaces?

Recomendación. Recomendamos la terapia con ezetimiba en combinación con otras alternativas farmacológicas o en casos de intolerancia a las estatinas, debido a su buen perfil de seguridad y eficacia en combinación. Para la toma de decisiones recomendamos consultar el algoritmo de estratificación de riesgo y tratamiento (Fig. 6 A-F). (Nivel de evidencia 1++, grado de recomendación A; recomendación fuerte.)

Revisión de la literatura y análisis

La ezetimiba es un inhibidor de la absorción de colesterol en el borde en cepillo de las vellosidades intestinales al interactuar con la proteína Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1), al igual que en el hígado; que junto con las proteínas NPC1L1, ABCG5 y ABCG8 participan en su absorción intestinal. Al inhibir su absorción, ezetimiba disminuye la cantidad de colesterol que llega al hígado, lo que da como resultado un aumento en la expresión del receptor de LDL en el hígado, lo que disminuye la concentración de c-LDL en sangre. La ezetimiba inhibe la absorción de colesterol biliar y dietético del intestino delgado sin disminuir la absorción de vitaminas liposolubles, TG o ácidos biliares. Se localiza en el borde en cepillo del intestino delgado y disminuye la captación de colesterol en los enterocitos. Diversos estudios han demostrado propiedades hipolipemiantes de ezetimiba como monoterapia y mostraron un efecto sinérgico en combinación con estatinas. En diversos estudios clínicos la ezetimiba fue evaluada como monoterapia, como un complemento de la terapia con estatinas en curso y como terapia de combinación con estatinas en pacientes con hipercolesterolemia primaria^{10,11}.

La GPC de la ESC/EAS establece que la ezetimiba a dosis de 10 mg/día reduce el c-LDL del 15 al 22% con una heterogeneidad individual importante. Adicionalmente, aumenta en un 3% la concentración de c-HDL, con una reducción del 8% de los TG y el 13% de CT. Cuando la ezetimiba se agrega a una estatina la disminución es del 21 al 27% comparado con placebo en las concentraciones de c-LDL. Cuando se compara con la monoterapia de alguna estatina, la ezetimiba logra un 15% de reducción adicional a la estatina como terapia combinada del c-LDL¹⁰. Cuando la ezetimiba se combina con secuestrantes de

ácidos biliares se ha observado una reducción adicional del 10 al 20% cuando se compara con la monoterapia. La combinación de alguna estatina con ezetimiba ha demostrado disminuir de manera significativa la incidencia de eventos cardiovasculares¹⁰. Estas guías recomiendan la adición de ezetimiba a la terapéutica con estatina cuando se ha llegado a una dosis alta. En pacientes con alto y muy alto riesgo de ECVA se recomienda la combinación de estatina/ezetimiba, y solamente si las metas no se alcanzan se recomienda adicionar un inhibidor de la PCSK9. También se recomienda considerar el uso de ezetimiba como monoterapia o combinada con inhibidores de la PCSK9 en pacientes con intolerancia a las estatinas.

Las GPC AHA/ASC establece a la ezetimiba como el medicamento para ser combinado con estatinas que se usa con mayor frecuencia. Estos lineamientos recomiendan el uso de ezetimiba en pacientes de 40 a 75 años de edad con niveles de c-LDL de 70 a 189 mg/dl con riesgo intermedio que no toleren manejo con estatinas.

Una RS de la colaboración Cochrane⁹⁶ tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de ezetimiba en comparación con placebo, en pacientes con o sin ECVA establecida. Los autores incluyeron 26 ECA con 23,499 participantes. El estudio que más peso tuvo en el análisis fue el estudio IMPROVE-IT. Los resultados del metaanálisis mostraron que adicionar ezetimiba al esquema de estatinas redujo el riesgo de eventos cardiovasculares mayores de manera significativa en comparación con las estatinas solas (RR: 0.94; IC 95%: 0.90-0.98) con una moderada calidad de la evidencia. Respecto a la disminución de la mortalidad de cualquier causa, el beneficio no fue significativo (RR: 0.98; IC 95%: 0.91-1.05) con alta calidad de la evidencia. Si hay mejoría significativa en la disminución de IAM no fatal (RR: 0.88; IC 95%: 0.81-0.95) y en el ECEV no fatal (RR: 0.83; IC 95%: 0.71-0.97). Respecto a las variables de seguridad, agregar ezetimiba a los esquemas de estatinas no incrementa el riesgo de hepatopatía (RR: 1.14; IC 95%: 0.96-1.35) con baja calidad de la evidencia, y la evidencia es pobre respecto al riesgo de miopatía (RR: 1.31; IC 95%: 0.72-2.38) y rabdomiólisis, debido a la baja incidencia de los eventos⁹⁶. Una RS reciente publicada por Yu et al.⁹⁷ comparó la eficacia de agregar ezetimiba al esquema de estatina en comparación con duplicar la dosis de estatinas en pacientes con hipercolesterolemia. Los autores incluyeron 11 ECA con 1,926 participantes. Los resultados del metaanálisis mostraron una diferencia a favor de la

combinación para la disminución de c-LDL (DMP: -13.14 mg/dl; IC 95%: -16.83 a -9.44) y CT (DMP: -23.79 ; IC 95%: -38.65 a -8.93), sin embargo, no hubo diferencias en la concentración de c-HDL (DMP: 0.46 mg/dl; IC 95%: -1.14 a 2.06). Los subanálisis mostraron que la combinación más efectiva fue la de ezetimiba/ROS (DMP: -9.29 mg/dl). No se reportaron resultados de seguridad en esta RS⁹⁷. Una RS reciente incluyó estudios en pacientes con un evento de ECVA reciente y de un evento coronario agudo de menos de un año de evolución para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de ezetimiba/estatinas⁹⁸. Los autores incluyeron 12 ECA y los resultados del metaanálisis demostraron mayor eficacia en la disminución del c-LDL con la combinación que con las estatinas solas (DM: -21.86 mg/dl; IC 95%: -26.56 a 17.17) después de seis meses de tratamiento. De la misma manera, se observó mayor eficacia de la combinación en pacientes con un evento coronario agudo (DM: -19.19 ; IC 95%: -25.22 a -13.16). Otra RS reciente⁹⁹ comparó distintas modalidades de tratamiento para disminuir los lípidos asociados a ECVA, y compararon la terapia combinada de ezetimiba con estatinas vs. estatinas solas (20,688 participantes) para la disminución de eventos coronarios agudos (muerte por enfermedad coronaria, IAM no fatal, ECEV, revascularización coronaria). Los resultados de los metaanálisis mostraron que los eventos fueron significativamente menos frecuentes en los esquemas de alta intensidad en comparación con los esquemas de baja intensidad (RM: 0.84 ; IC 95%: 0.79 - 0.88). Cuando se compara la estrategia de alta intensidad, ezetimiba con estatinas vs. estatinas solas, hay una diferencia estadística significativa a favor de la terapia de alta intensidad (RM: 0.90 ; IC 95%: 0.85 - 0.96), sin embargo, los inhibidores de PCSK9 combinados con estatinas fueron aún más eficaces (RM: 0.81 ; IC 95%: 0.73 - 0.90). La reducción del riesgo de eventos cardiovasculares por cada 20 mg/dl de disminución de c-LDL también fueron distintos entre las estrategias evaluadas (estatinas de alta intensidad, 17.4%; ezetimiba, 11.0% e inhibidores de la PCSK9 6.6%)⁹⁹. Una RS publicada por Wilson et al.¹⁰⁰ para informar el desarrollo de la GPC de la AHA/ACC. Los autores reportan con base en el estudio IMPROVE-IT que incluyó 18,144 participantes de más de 50 años y que estuvieron hospitalizados los 10 días previos, clasificados como con alto riesgo de ECVA. Los pacientes recibieron ezetimiba o placebo en combinación a una estatina de moderada intensidad (SIM 40 mg) y tenían en promedio cifras de c-LDL 93.8 mg/dl. Los resultados muestran una disminución del 24%

a favor de ezetimiba vs. placebo en el c-LDL. Más de la mitad de los pacientes con ezetimiba/SIM lograron la meta de < 70 mg/dl de c-LDL. Sin embargo, no hubo diferencia significativa en la mortalidad entre ambos grupos. Aunque este beneficio fue modesto, algunos desenlaces secundarios mostraron más beneficios que se pueden traducir en una disminución del RCV. Algunos análisis *post hoc* han mostrado que los pacientes que tienen un RCV más elevado son los que se pueden ver más beneficiados con la adición de ezetimiba a su terapéutica. Los pacientes con al menos tres factores de riesgo mostraron una disminución del RCV significativa (RR: 6.3%; IC 95%: 2.3-9.7%)¹⁰⁰.

La asociación de ezetimiba al manejo con estatinas de alta intensidad fue evaluada en una RS publicada por Lee et al.¹⁰¹ que incluyeron 14 ECA con 2,007 pacientes. Los resultados del metaanálisis mostraron que la adición de ezetimiba logró una disminución adicional de 14% en la concentración de c-LDL (IC 95%: -17.78 a -10.22)¹⁰².

Respecto a otros desenlaces, una RS publicada por Sahebkar et al.¹⁰³ evaluó el impacto de adicionar ezetimiba al tratamiento como monoterapia o en combinación con estatinas para la disminución de Lp(a). Los autores incluyeron 10 ECA (5,188 participantes). Los resultados del metaanálisis mostraron que no hubo beneficio en la reducción de Lp(a) (DPM: -2.59% ; IC 95%: -8.26 a 3.08). Estos hallazgos se confirmaron en los subanálisis tanto como monoterapia como incluido en combinación a estatinas¹⁰⁴.

Una RS con «metaanálisis en red» publicada por Khan et al.⁹² situó la combinación de ezetimiba/estatinas (SUCRA 51%) por debajo de los inhibidores de la PCSK9 (SUCRA 85%) en la disminución de RCV. Los inhibidores de la PCSK9 mostraron una reducción del 28% en comparación con ezetimiba/estatinas (RM: 0.72 ; IC 95%: 0.55 - 0.95). Respecto a la disminución de mortalidad por todas las causas, las estatinas mostraron la mayor probabilidad de tener menos eventos (SUCRA 82%), seguidos de los inhibidores de la PCSK9 (SUCRA 81%) y ezetimiba/estatinas (SUCRA 44%). Respecto a la seguridad, los perfiles de todos los esquemas evaluados fueron muy similares⁹².

Otras RS publicadas anteriormente han confirmado estos hallazgos^{67,68}.

Debido a que se puede presentar, aunque en raras ocasiones y en pacientes con factores de riesgo preexistentes, el diagnóstico de diabetes asociado a las estatinas y efectos secundarios sobre el control glucémico, la terapia combinada con estatinas y ezetimiba se ha utilizado ampliamente. Una RS publicada por Wu

et al.¹⁰⁵ demostró que en 16 ECA la ezetimiba no causó efectos secundarios sobre la glucemia en ayuno (DMP: -0.62; IC 95%: -3.13 a 1.90) y HbA1c (DMP: 0.07; IC 95%: -0.07 a 0.20%). No se observaron cambios significativos en la glucemia en ayuno (DMP: -1.78; IC 95%: -6.33 a 2.77%) y HbA1c (DMP: -0.05; IC 95%: -0.14 a 0.05%) en el tratamiento con ezetimiba más dosis bajas de estatinas en comparación con el tratamiento con dosis altas¹⁰⁵.

Pregunta 13. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los secuestrantes o secuestradores de ácidos biliares para lograr una disminución significativa de los lípidos séricos u otros desenlaces?

Recomendación. Se recomienda el empleo de secuestrantes de ácidos biliares en combinación con estatinas (dosis máxima tolerada) en pacientes con hipercolesterolemia primaria grave que no han logrado metas con terapia máxima de estatinas, ezetimiba e inhibidores de la PCSK9. Es importante considerar que no haya hipertrigliceridemia importante (menor a 300 mg/dl). Es una opción terapéutica en mujeres embarazadas con FH en quienes no es recomendable el uso de estatinas. (Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A; recomendación fuerte).

Revisión de la literatura y análisis

Los secuestrantes de ácidos biliares son compuestos poliméricos que funcionan como resinas intercambiadoras de iones, como el clorido, donde al unirse a los ácidos biliares no permiten su absorción desde el íleo terminal hacia la circulación enterohepática. Posteriormente, el hígado produce más ácidos biliares para compensar, para lo que aumenta la demanda y el uso del colesterol, dando como resultado una disminución de la concentración sérica del mismo. La colestiramina y el colestipol fueron los primeros fármacos con este mecanismo de acción y el colesevelam es una alternativa más reciente.

La GPC de la ESC/EAS 2019 establece que la dosis de 24 g de colestiramina, 20 g de colestipol y 4.5 g de colesevelam logran una disminución del 18 al 25% de la concentración de c-LDL. Se han visto efecto hipoglucemiante adicional del colesevelam en pacientes diabéticos¹⁰. Aunque una proporción importante de los estudios clínicos se generaron antes de contar con opciones farmacológicas más modernas, se acepta que los secuestrantes de ácidos biliares contribuyen a la disminución del RCV. Las GPC de la AHA/ACC establecen que el papel de los secuestrantes de ácidos biliares es limitado debido a la falta de evidencia sólida respecto a desenlaces relacionados a ECVA usados en combinación con estatinas, así como la posibilidad

de incremento de los TG en sangre. En pacientes con hipercolesterolemia severa, se sugiere su uso cuando las dosis de los medicamentos están al máximo y el paciente no es candidato para el uso de bloqueadores de PCSK9¹¹.

Una RS reciente publicada por Alder et al.¹⁰⁶ tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de los secuestrantes de ácidos biliares en combinación con estatinas. Los autores incluyeron nueve estudios clínicos, aunque fueron siete los que contribuyeron a los metaanálisis. La terapia con estatinas incluyó un estudio con estatinas de alta intensidad, tres con estatinas de moderada intensidad y cinco con estatinas de baja intensidad. Los resultados de los metaanálisis mostraron que hubo una disminución significativa del c-LDL con la combinación en comparación con las estatinas solas (16.21%; IC 95%: 9.71-22.7%)¹⁰⁶. Otra RS publicada por Mazidi et al.¹⁰⁷ encontró en 15 estudios clínicos, la mayoría con bajo riesgo de sesgo, que los secuestrantes de ácidos biliares fueron eficaces para disminuir las concentraciones de c-LDL en comparación con el comparador (DMP: -24 mg/dl; IC 95%: -0.35 a -0.14), aunque la diferencia en el c-HDL fue marginal (DMP: 0.126 mg/dl; IC 95%: 0.02-0.22). Respecto a otros desenlaces, la cifra de glucemia disminuyó de manera discreta (DMP: -2.10 mg/dl; IC 95%: -2.84 a 1.36)¹⁰⁷. Otra RS publicada por Muñoz et al.¹⁰⁸ evaluó la eficacia de los secuestrantes de ácidos biliares en la mortalidad por ECV. Los autores incluyeron cuatro ECA y un estudio de cohortes. Los resultados del metaanálisis mostraron que solamente un estudio evaluó ese desenlace y no encontró diferencias estadísticamente significativas en comparación con placebo (RR: 0.76; IC 95%: 0.5-1.15)¹⁰⁸.

Los únicos medicamentos que pueden usarse durante el embarazo son los secuestradores de ácidos biliares, ya que no se absorben sistémicamente y, por lo tanto, no se considera que representen un riesgo para el feto. Las mujeres con FH se enfrentan a riesgos únicos de por vida, debido a que no pueden continuar con la terapia de reducción del colesterol con estatinas durante el embarazo. Todas las mujeres en edad fértil con FH en tratamiento para reducir los lípidos deben recibir asesoramiento previo al embarazo, así como consejos sobre anticoncepción. El diagnóstico oportuno es fundamental para reducir los riesgos de eventos de ECVA a mediano largo plazo. Cuando a una mujer no embarazada se le diagnostica FH, se recomienda un tratamiento médico agresivo con estatinas, inhibidores de la absorción de colesterol y posiblemente inhibidores de la PCSK9 para reducir el c-LDL a niveles normales. Es

importante brindar asesoramiento sobre la reducción y el manejo del riesgo, con especial atención a la terapia durante la preconcepción, el embarazo, el parto y la lactancia. La mayoría de las mujeres con FH pueden tener embarazos e hijos saludables^{10,11,109}.

Pregunta 14. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 para lograr una disminución significativa de los lípidos séricos u otros desenlaces?

Recomendación. Recomendamos la utilización de inhibidores de la PCSK9 en pacientes con hipercolesterolemia en prevención secundaria que no alcanza las metas de tratamiento con el uso de estatinas a dosis máxima en combinación con ezetimiba. (Nivel de evidencia 1++, grado de recomendación A; recomendación fuerte).

Se sugiere su uso en pacientes con FH. (Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A; recomendación fuerte).

Para la toma de decisiones recomendamos consultar el algoritmo de estratificación de riesgo y tratamiento (Fig. 6 A-F).

Revisión de la literatura y análisis

Los inhibidores de la PCSK9 se encuentran dentro de las opciones terapéuticas más actuales. En el núcleo del hepatocito se sintetizan receptores específicos del c-LDL presentes en la membrana celular, los cuales capturan el LDL circulante y lo internalizan en el hepatocito mediante un proceso de endocitosis para destruirlo en los lisosomas, liberando después a los receptores del LDL, que se recicla y vuelve a desplazarse a la superficie del hepatocito, donde puede capturar otra molécula de LDL. La PCSK9, que se expresa en la membrana celular, se une a los receptores del c-LDL. Este complejo formado por el receptor de LDL y la PCSK9 se degrada por la acción de las enzimas lisosomales, por lo que se considera un mediador de la degradación de los receptores del c-LDL, con el fin de ahorrar LDL. Cuando se aumenta la expresión de la PCSK9, se reduce la cantidad de receptores de LDL en la membrana del hepatocito, por lo que aumentan la concentración plasmática de LDL. Actualmente, los anticuerpos monoclonales aprobados por las autoridades sanitarias son alirocumab y evolocumab. El tratamiento con estatinas ha demostrado incrementar la concentración de PCSK9, por lo que los inhibidores de PCSK9 han demostrado tener un mejor efecto en combinación con estatinas¹⁰. Las GPC de la ESC/EAS establecen que la eficacia de los inhibidores de la PCSK9 asociados a una estatina u otras modalidades

terapéuticas reducen los niveles de c-LDL en promedio un 60%, en combinación a estatinas de alta intensidad pueden lograrse disminución del 46 al 73% más que placebo y un 30% más que ezetimiba. También se ha visto su eficacia en pacientes con intolerancia a las estatinas, en combinación con ezetimiba, en pacientes con alto RCV y en pacientes diabéticos. Su efecto en la disminución de TG, aumento en la concentración de c-HDL y ApoA también ha sido demostrado. A diferencia de las estatinas, los inhibidores de la PCSK9 han demostrado disminuir la concentración de Lp(a) (23%)¹⁰. Las GPC de la AHA/ACC 2018 sugieren el uso de inhibidores de la PCSK9 en pacientes con muy alto riesgo de ECVA (punto de corte de más de 70 mg/dl para considerar adicionar otro medicamento a la terapia con estatinas). Es razonable utilizar inhibidores de la PCSK9 cuando se ha llegado a la dosis máxima tolerada de estatinas y ezetimiba, aunque la seguridad por más de tres años no ha sido establecida.

Respecto a la prevención secundaria, las GPC de AHA/ACC 2018¹¹ sugieren que en pacientes con muy alto riesgo de ECVA y múltiples factores agravantes se puede agregar ezetimiba al tratamiento con estatinas a dosis máxima, sin embargo, si los niveles de c-LDL permanecen > 70 mg/dl, se puede considerar agregar un inhibidor de la PCSK9, aunque la evidencia clínica es muy limitada respecto al uso de ezetimiba adicionada al tratamiento con estatinas a dosis máxima tolerada, para después incluir un inhibidor de la PCSK9. Los estudios con inhibidores de la PCSK9 permitieron la entrada de ezetimiba en combinación a las estatinas (3 a 5% de pacientes)¹¹.

Una RS publicada por Schmidt et al. con la colaboración Cochrane en 2020¹¹⁰ tuvo como objetivo evaluar los efectos de los inhibidores de PCSK9 en la frecuencia de eventos cardiovasculares, infarto de miocardio, ECEV y otros desenlaces en la prevención primaria y secundaria. Los autores incluyeron 24 estudios con 60,997 participantes (18 con alirocumab y 6 con evolocumab) en comparación con placebo y con tratamientos activos. Los resultados del metaanálisis mostraron que el alirocumab comparado con placebo disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares, con una disminución del riesgo absoluto del 2% (RM: 0.87; IC 95%: 0.80-0.94) con un alto nivel de evidencia, disminuye el riesgo de muerte (RM: 0.83; IC 95%: 0.72-0.96), IAM (RM: 0.86; IC 95%: 0.79-0.94) y de ECEV (RM: 0.73; IC 95%: 0.58-0.91). Comparado con placebo, el evolocumab disminuyó el riesgo absoluto de ECVA un 2% (RM: 0.84; IC 95%: 0.78-0.91) con alta calidad de la evidencia, disminuyó el riesgo de muerte (RM: 1.04; IC

95%: 0.91-1.19), IAM (RM: 0.72; IC 95%: 0.64-0.82) y ECEV (RM: 0.79; IC 95%: 0.65-0.94)¹¹⁰.

Comparado con el tratamiento activo, la evidencia es mucho más limitada y no está claro si los inhibidores de la PCSK9 pueden usarse como tratamientos de reemplazo, además de que la mayoría de los pacientes incluidos en los estudios tenían ECVA establecida. El alirocumab no mostró diferencia significativa en el riesgo de eventos cardiovasculares (RM: 1.37; IC 95%: 0.65-2.87), riesgo de muerte (RM: 0.51; IC 95%: 0.18-1.40) y evolocumab, tampoco mostró diferencia significativa en el riesgo de eventos cardiovasculares (RM: 0.66; IC 95%: 0.14-3.04), riesgo de muerte (RM: 0.43; IC 95%: 0.14-1.30)¹¹⁰.

Una RS con «metaanálisis en red» publicado por Khan et al.⁹², donde los autores incluyeron 39 ECA (189,116 participantes), los resultados situaron los inhibidores de la PCSK9 como el mejor tratamiento para prevenir eventos cardiovasculares (SUCRA 85%), IAM (SUCRA 84%), ECEV (SUCRA 80%), de igual forma en la prevención de eventos cardiovasculares en prevención secundaria (SUCRA 95%) y el segundo mejor medicamento para disminuir la mortalidad cardiovascular (SUCRA 78%), detrás de las estatinas (SUCRA 84%) y seguido de estatinas/ezetimiba (SUCRA 50%)⁹². Una RS publicada por Farmakis et al. en 2021¹¹¹ tuvo como objetivo evaluar el efecto de los inhibidores de la PCSK9 en la Lp(a) sérica. Los autores incluyeron 41 estudios (64,107 participantes) en el análisis que mostró que los inhibidores de la PCSK9 disminuyen la Lp(a) en un 26% (IC 95%: -29.5 a 23.9%), aunque hubo mucha heterogeneidad en los estudios¹¹¹. Una RS publicada por Benhuri et al.¹¹² tuvo como objetivo evaluar la eficacia de los inhibidores de la PCSK9 en comparación con ezetimiba. Los autores incluyeron ocho ECA (1,602 participantes) y los resultados del metaanálisis mostraron que los inhibidores de la PCSK9 disminuyeron de manera significativa las cifras de c-LDL (DM: -36.5; IC 95%: -38.3 a -34.7) en comparación con ezetimiba. En el subgrupo de pacientes con intolerancia a estatinas se observó que los inhibidores de la PCSK9 disminuyeron también de manera significativa las cifras de c-LDL (DM: -36.1; IC 95%: -39.2 a -33.1) en comparación con ezetimiba¹¹². Distintas RS publicadas en años recientes han encontrado resultados similares a los ya descritos¹¹³⁻¹¹⁶.

Los desenlaces importantes en donde los inhibidores de la PCSK9 no se limitan a la disminución de c-LDL y del RCV. Algunos estudios sugieren que el RCV disminuye en correlación directa al descenso en la concentración de c-LDL. Los pacientes con muy

bajos niveles de c-LDL mostraron menores eventos cardiovasculares que los pacientes que alcanzaron niveles moderadamente bajos de c-LDL¹¹⁷. Se ha propuesto un efecto pleiotrópico explicado por la expresión de PCSK9 en células endoteliales, músculo liso vascular y macrófagos, por lo que podrían tener un papel en la generación del engrosamiento de la capa íntima y en el desarrollo de la aterosclerosis. Se ha propuesto también cierto efecto proinflamatorio, al expresarse en plaquetas y macrófagos, lo que podría aportar en el desarrollo de calcificación arterial y valvular¹¹⁷.

El estudio FOURIER¹¹⁸ evaluó el evolocumab en un ECA que incluyó 27,564 pacientes con ECVA establecida. Los criterios de selección incluyeron c-LDL > 70 mg/dl en tratamiento máximo de estatinas y ezetimiba. A las 48 semanas, las concentraciones de c-LDL disminuyeron un 59%. El evolocumab disminuyó el RCV (RR: 15%). El estudio ODYSSEY¹¹⁹, por su parte, evaluó el alirocumab en pacientes en tratamiento máximo de estatinas con ezetimiba con ECVA establecida. Los resultados mostraron una disminución del riesgo de eventos cardiovasculares (RR: 15%). Un análisis *post hoc* del estudio del grupo FOURIER tuvo como objetivo valorar el perfil del paciente en el cual la terapia con inhibidores de la PCSK9 brindaría mayor beneficio. De un total de 22,351 pacientes, el evolocumab disminuyó los desenlaces primarios y secundarios en un 11 y un 18%, respectivamente. Cuando los pacientes se estratificaron por sus características clínicas (tiempo del infarto del miocardio [< 2 años], número de infartos previos [> 2 y enfermedad coronaria de múltiples vasos) se obtuvo una disminución del riesgo relativo del 20, 18 y 21% en el grupo de alto riesgo y del 5, 8 y 7% en el grupo de bajo riesgo. Respecto a la presencia de enfermedad arterial periférica, se obtuvo una disminución del riesgo absoluto del 3.5% (número necesario que tratar [NNT] = 29), en comparación con el 1.6% (NNT = 63) en pacientes con enfermedad arterial periférica¹¹⁷. Se ha propuesto también, de este análisis *post hoc*, que los niveles basales de proteína C reactiva de alta sensibilidad, como marcador de inflamación, podrían también servir como biomarcador pronóstico de mayor reducción del RCV. La estratificación de la proteína C reactiva de alta sensibilidad en < 1, 1 a 3 y > 3 mg/dl mostraron reducción del riesgo absoluto en el 1.6, 1.8 y 2.6%, respectivamente¹¹⁷. Se requieren más estudios robustos y a largo plazo para confirmar estos hallazgos iniciales.

Pregunta 15. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la lomitapida para lograr una disminución significativa de los lípidos séricos u otros desenlaces?

Recomendación. Se sugiere el uso de lomitapida en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH). Es importante llevar a cabo vigilancia estricta de las pruebas de función hepática debido a la posibilidad de eventos adversos hepáticos. (Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A; recomendación fuerte).

Revisión de la literatura y análisis

La lomitapida es un fármaco que inhibe la proteína de transferencia microsomal de TG. Esta proteína es requerida en la síntesis y la secreción de VLDL en el hígado. La lomitapida está indicada en el tratamiento de la HoFH. Las GPC de la ESC/EAS 2019 sugieren el uso de esta y recalcan una disminución del 50% en la concentración de c-LDL (26 semanas) y del 46% (56 semanas). Esto ha dado como resultado que se disminuya la frecuencia de las aféresis en estos pacientes. Sin embargo, en los aspectos de seguridad se ha observado un incremento de los niveles de aminotransferasa. Una RS publicada por Liu et al. en 2017¹²⁰ tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de lomitapida en la HoFH. Los autores incluyeron un ECA (28 pacientes), tres estudios clínicos de un solo brazo de tratamiento (39 pacientes) y cinco series de casos (17 pacientes). Los resultados del estudio clínico controlado mostraron una disminución del c-LDL del 19% (5 mg), 26% (7.5 mg) y 30% (10 mg). Con esa misma dosis de 10 mg se observó disminución del 23% (CT), 24% (ApoB), 10% (TG), 8% (ApoA1) y 6% (c-HDL). Los estudios de un solo brazo lograron reducción de c-LDL del 50% (40 mg), 51% (1 mg/kg/día), de -34 a 89% (5 a 30 mg). Los eventos adversos más comúnmente reportados fueron problemas gastrointestinales, elevación de transaminasas hepáticas y esteatosis hepática, sobre todo con el uso prolongado¹²⁰.

Pregunta 16. ¿Cuál es la eficacia y seguridad del mipomersén para lograr una disminución significativa de los lípidos séricos u otros desenlaces?

Recomendación. Se sugiere el uso de mipomersén en pacientes con HoFH ante la falta de respuesta terapéutica con otras alternativas. Se contraindica en pacientes con deterioro hepático leve, moderado o grave. Es importante llevar a cabo vigilancia estricta de las pruebas de función hepática debido a la posibilidad de eventos adversos hepáticos. (Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A; recomendación fuerte).

Revisión de la literatura y análisis

El mipomersén es un oligonucleótido resistente a las nucleasas que se une al ARNm en el hepatocito, que

codifica la ApoB100, la cual es una parte importante de las LDL y VLDL, lo que da como resultado la degradación del ARN y la disminución de la expresión de la ApoB100. Se administra por vía subcutánea y su vida media es de 1 a 2 meses¹⁰.

El mipomersén está indicado como medicamento adyuvante en pacientes con HoFH en algunos países. Se han reportado eventos adversos importantes en el hígado en algunos estudios clínicos, el desarrollo de esteatosis es una de esas consecuencias y su seguridad a largo plazo continúa en desarrollo¹⁰.

Una RS publicada en 2019 por Fagacci et al.¹²¹ tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de mipomersén. Los autores incluyeron 13 estudios clínicos (1,053 participantes, 729 tratamiento, 324 grupo control). Los resultados del metaanálisis mostraron que disminuyó significativamente la concentración de c-LDL (DMP: -58.78; IC 95%: -71.54 a 46.02), CT (DMP: -59.94; IC 95%: -76.18 a 43.70), c-no-HDL, Lp(a), TG y c-VLDL sin afectar el c-HDL. Sin embargo, el tratamiento con mipomersén se asoció a una mayor probabilidad de abandono del tratamiento (RM: 3.02; IC 95%: 1.96-4.65) reacción local en sitio de la inyección (RM: 11.41; IC 95%: 7.88-16.52), esteatosis hepática (RM: 4.96; IC 95%: 1.99-12.39), elevación de enzimas hepáticas (RM: 3.61; IC 95%: 2.09-6.24) y síntomas parecidos a la gripe (RM: 2.02; IC 95%: 1.45-2.81). La calidad metodológica de los estudios fue buena en general y mostraron bajo riesgo de sesgo¹²¹. Otras RS de la literatura previas han llegado a conclusiones similares^{122,123}.

Pregunta 17. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los fibratos para lograr una disminución significativa de los lípidos séricos u otros desenlaces?

Recomendación. Se recomienda en pacientes que han alcanzado la meta de c-LDL de acuerdo con el cálculo de su RCV y que mantienen niveles de TG por arriba de 200 mg/dl el empleo de fibratos adicionados a la terapia con estatinas. Sugerimos el uso de bezafibrato y fenofibrato por su buen perfil de seguridad, también en combinación con estatinas. Para la toma de decisiones recomendamos consultar el algoritmo de estratificación de riesgo y tratamiento (Fig. 6 A-F). (Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A; recomendación fuerte).

Revisión de la literatura y análisis

Los fibratos son fármacos derivados del ácido cloro-fenoxiisobutírico y su mecanismo de acción consiste en la estimulación de los receptores activados de proliferación de los peroxisomas (PPAR), que son receptores nucleares que forman heterodímeros con otro

receptor nuclear, el receptor del ácido retinoico 9-cis, lo que regula la expresión de ciertos genes en el núcleo celular. Los PPAR alfa, que son los específicos a los que se unen los fibratos, aumenta la expresión de lipasa lipoproteica, inhiben la expresión de ApoC3, aumentando la actividad de la lipasa lipoproteica; aumentar la expresión de los genes relacionados con la betaoxidación de los ácidos grasos y por aumentar la expresión de los genes vinculados con la síntesis de Apo A1 y A2 y aumentan la síntesis de ApoA1 y ApoA2. La suma de estos mecanismos intracelulares produce una disminución de los TG séricos, lipoproteínas ricas en TG (TRL) y algunos de ellos, también de las LDL al estimular la lipasa hepática. La GPC de ESC/EAS 2019 establecen un 50% de reducción de los TG, menos del 20% de reducción de la concentración de c-LDL y un incremento también menor del 20% del c-HDL. Las GPC de AHA/ACC 2018 refieren que los fibratos pueden disminuir los niveles de c-LDL en pacientes con TG normales, pero no se consideran útiles como tratamiento farmacológico en los pacientes con c-LDL elevado¹¹.

Una RS publicada por Wang et al. con la Colaboración Cochrane en 2015¹²⁴ tuvo como objetivo evaluar la eficacia de los fibratos en prevención secundaria. Los autores incluyeron 13 ECA (16,112 participantes) con antecedentes de enfermedad coronaria (11 estudios), ECEV (dos estudios) y ECVA variada (un estudio). Los resultados del metaanálisis mostraron eficacia estadísticamente significativa de los fibratos para disminuir el ECEV no fatal, IAM no fatal y muerte de origen vascular (RR: 0.88; IC 95%: 0.83-0.94), sin embargo, fueron moderadamente eficaces para disminuir la frecuencia de IAM (RR: 0.86; IC 95%: 0.80-0.93) y no disminuyeron la mortalidad de cualquier causa (RR: 0.98; IC 95%: 0.91-1.06), muerte de causas vasculares (RR: 0.95; IC 95%: 0.86-1.05), eventos de ECEV (RR: 1.03; IC 95%: 0.91-1.16). Una RS publicada por Sahekbbar et al.¹²⁵ reportó que el fenofibrato disminuyó los niveles de ApoC3 (DMP: -4.78 mg/dl; IC 95%: -6.95 a -2.61) en 10 estudios clínicos (477 participantes). Una RS publicada por Blais et al.¹²⁶ en 2021 tuvo como objetivo evaluar la eficacia de los fibratos en comparación con las estatinas como monoterapias para disminuir la mortalidad y los eventos cardiovasculares. Los autores incluyeron 19 estudios clínicos, sin embargo, los tiempos de seguimiento fueron muy cortos (desde 10 semanas a dos años) y los resultados del metaanálisis no mostraron diferencias en la mortalidad cardiovascular (RM: 2.35; IC 95%: 0.94-5.86), eventos cardiovasculares (RM: 1.15; IC 95%:

0.80-1.65). La frecuencia de eventos adversos fue menor en el grupo tratado con estatinas (RM: 0.57; IC 95%: 0.36-0.91). Debido a que los estudios fueron diseñados para evaluar eficacia para modificar el perfil de lípidos, no fue posible evaluar el impacto en desenlaces cardiovasculares y mortalidad¹²⁶.

Una RS publicada recientemente por Silverman et al.⁵⁴ que evaluó una gran cantidad de alternativas terapéuticas reportó que el tratamiento con fibratos no disminuyó el riesgo de eventos vasculares mayores ($p = 0.02$).

Una RS publicada por Maki et al.¹²⁷ tuvo como objetivo evaluar el efecto de los fibratos para disminuir el RCV en personas con hipertrigliceridemia o con hipertrigliceridemia y disminución del c-HDL. Se incluyeron seis estudios clínicos con fibratos y los resultados del metaanálisis mostraron que los fibratos disminuyeron de manera significativa el RCV (RRER: 0.88; IC 95%: 0.82-0.95), con heterogeneidad moderada. También se observó un efecto más pronunciado en pacientes con hipertrigliceridemia y disminución de c-HDL (RRER: 0.71; IC 95%: 0.63-0.81)¹²⁷. Una RS publicada por Choi et al.¹²⁸ tuvo como objetivo evaluar la eficacia de los fibratos como monoterapia o como terapia combinada con estatinas en pacientes con dislipidemia. Los autores incluyeron pacientes donde se haya evaluado el perfil de lípidos, 12 estudios clínicos cumplieron los criterios de inclusión. Los resultados del metaanálisis mostraron que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con fibratos (monoterapia) (DME: 0.04; IC 95%: 0.71-0.80), sin embargo, cuando se combinó con una estatina la eficacia aumentó considerablemente. Un efecto similar sucedió con c-LDL (DME: 0.24; IC 95%: 0.28-0.77) y en cambios en el c-HDL (DME: 0.65; IC 95%: 1.50-0.20), como monoterapia. Por lo que se refiere a los TG, hubo una disminución significativa tanto en el grupo con fibratos como monoterapia como en la combinación de fibratos con estatinas. El perfil de seguridad de ambos esquemas fue adecuado¹²⁸.

Pregunta 18. ¿Cuál es la eficacia y seguridad del ácido bempedoico para lograr una disminución significativa de los lípidos séricos u otros desenlaces?

Recomendación. El ácido bempedoico se encuentra dentro de los nuevos fármacos para el manejo de la hipercolesterolemia, aunque todavía no está disponible en México. Sus indicaciones en los países en donde se encuentra disponible son como uso en pacientes con intolerancia a las estatinas en monoterapia o en combinación con ezetimiba. También como

adyuvante en pacientes que no logran alcanzar las metas deseadas con dosis máximas de estatinas. (Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A; recomendación fuerte).

Revisión de la literatura y análisis

Actúa inhibiendo la adenosina trifosfato-citrato liasa (ACL) y por lo tanto inhibe la síntesis de colesterol, lo que a su vez incrementa la expresión de receptores LDL y el aclaramiento de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). El ácido bempedoico es un profármaco y su activación se produce en las células hepáticas y en menor proporción en las células renales, la enzima acil CoA sintetasa/1 de cadenas muy largas no se expresa en tejido muscular, por lo que su efecto miotóxico tiene un riesgo muy bajo de presentarse. El ácido bempedoico ha sido aprobado recientemente para uso en monoterapia o bien en combinación fija con ezetimiba para el tratamiento de la hipercolesterolemia en varios países. Las GPC de ESC/EAS se refieren al ácido bempedoico como parte de las alternativas farmacológicas de muy reciente introducción a los distintos países. Como monoterapia, el ácido bempedoico reduce los niveles de c-LDL en alrededor del 30% y hasta en el 50% en combinación con estatinas. En México, el ácido bempedoico no ha sido aprobado aún por las autoridades sanitarias.

Una RS publicada por Bhagavathula et al. en 2021¹²⁹ tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del ácido bempedoico y ezetimiba en comparación con placebo o ezetimiba como monoterapia en pacientes con hipercolesterolemia o ECVA establecida. Los autores incluyeron tres ECA fase III (388 participantes). La duración del tratamiento fue de 12 semanas. Los resultados del metaanálisis mostraron que el ácido bempedoico en combinación con ezetimiba disminuyó de manera significativa el c-LDL (DM: -29.14%, IC 95%: -39.52 a -18.76), CT (DM: -15.78%; IC 95%: -20.84 a -10.72), c-no-HDL (DM: -18.36%; IC 95%: -24.60 a -12.12), y proteína C reactiva de alta sensibilidad (DM: -30.48%; IC 95%: -44.69 a -16.28). No hubo diferencias en la concentración de TG y de c-HDL. Respecto a las variables de seguridad, hubo una mayor incidencia de eventos adversos no significativos (RR: 1.61; IC 95%: 0.86-2.35) y eventos adversos globales (RR: 1.16; IC 95%: 0.97-1.35), sin embargo, la incidencia en la discontinuación de la terapia fue baja (RR: 0.75; IC 95%: 0.35-1.49)¹²⁹. Una RS publicada por Zhao et al. en 2020¹³⁰ tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de ácido bempedoico como monoterapia o adicionado a otras alternativas hipolipemiantes en pacientes con hipercolesterolemia. Un total

de 13 estudios clínicos (4,858 participantes) fueron incluidos y los resultados del metaanálisis mostraron que la combinación logró una mayor disminución de c-LDL que la monoterapia, ácido bempedoico + estatina vs. estatina (promedio de mínimos cuadrados: -18.37%; IC 95%: -20.16 a -16.57), ácido bempedoico + ezetimiba vs. ezetimiba (promedio de mínimos cuadrados: -18.89%; IC 95%: -29.66 a -8.13). Adicionalmente, el ácido bempedoico logró una disminución del CT, c-no-HDL, ApoB y proteína C reactiva de alta sensibilidad. En cuanto a seguridad, el riesgo de eventos adversos musculares fue no significativo (RM: 1.29; IC 95%: 1.00-1.67) cuando se comparó con el grupo de estatinas solo¹³⁰.

Una RS publicada por Wang et al. en 2020¹³¹ tuvo como objetivo evaluar el efecto del ácido bempedoico para la prevención de eventos cardiovasculares y diabetes en comparación con placebo. Los autores identificaron 11 estudios clínicos (4,391 participantes) con moderada calidad metodológica. Los resultados del metaanálisis mostraron que el ácido bempedoico (dos estudios, 3,008 participantes) mejoraron el riesgo de presentar diversos eventos cardiovasculares (RR: 0.75. IC 95%: 0.56; 0.99), sin embargo, no se asoció a una disminución de muerte cardiovascular, infarto del miocardio, ECEV no fatal, hospitalizaciones por angina inestable y cirugía por revascularización coronaria. Nueve estudios clínicos (3,957 participantes) mostraron una disminución significativa de la concentración de c-LDL (-22.91%; IC 95%: -27.35 a 18.47%). El uso de ácido bempedoico se asoció a un menor riesgo de nuevo diagnóstico de diabetes o de empeoramiento de esta (RR: 0.65; IC 95%: 0.44-0.96). Respecto a la seguridad, el grupo con ácido bempedoico no registró mayor incidencia de eventos adversos, eventos adversos serios o eventos adversos del sistema musculoesquelético. Los autores concluyen que se requieren estudios con periodos de seguimiento más extensos para conocer con mayor precisión la eficacia del ácido bempedoico en la disminución de RCV¹³¹. Los resultados de algunos estudios clínicos identificaron adversos raros, que se produjeron con mayor frecuencia con el ácido bempedoico que con el placebo, aunque el mecanismo de estos acontecimientos y su importancia clínica no están claros. En programas de farmacovigilancia se reportó «ruptura o lesión de tendón» (incluida la ruptura del tendón, síndrome del manguito rotador, lesión del tendón del bíceps y lesión del tendón de Aquiles) en 10 (0.5%) pacientes tratados con ácido bempedoico. Todas las roturas o lesiones de tendones ocurrieron en pacientes que tomaban

estatinas en dosis moderadas o altas. No se informaron roturas o lesiones de tendones entre los pacientes del grupo de intolerantes a las estatinas que fueron tratados con ácido bempedoico y recibieron poca, muy poca o ninguna cantidad de estatinas. Una RS publicada por Minno et al.¹³² comparó la eficacia y seguridad del ácido bempedoico con la terapia estándar en pacientes con hipercolesterolemia. Los autores incluyeron siete estudios clínicos (2,767 tratados con ácido bempedoico y 1,469 grupo control) en donde se observó una reducción significativa a favor del grupo con ácido bempedoico en la reducción de c-LDL (DM: -17.5%; IC 95%: -22.9 a -12.0%), CT (DM: -10.9%; IC 95%: -13.3 a -8.5%), c-no-HDL (DM: -12.3%; IC 95%: -15.3 a -9.20%), ApoB (DM: -10.6%; IC 95%: -13.2 a -8.02%) y proteína C reactiva de alta sensibilidad (DM: -13.2%; IC 95%: -16.7% a -9.79%). Los resultados no se modificaron de manera significativa cuando subanalizaron poblaciones de pacientes con alto RCV, pacientes con intolerancia a las estatinas y pacientes con terapia máxima hipolipemiente¹³². Estos hallazgos se confirmaron en otras RS publicadas anteriormente^{133,134}.

Pregunta 19. ¿Cuál es la eficacia y seguridad del inclisiran para lograr una disminución significativa de los lípidos séricos u otros desenlaces?

Recomendación. Para la toma de decisiones recomendamos consultar el algoritmo de estratificación de riesgo y tratamiento (Fig. 6 A-F). (Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A; recomendación fuerte).

Revisión de la literatura y análisis

Inclisiran es un pequeño ARN interferente sintetizado químicamente y dirige la ruptura catalítica del ARNm de la PCSK9, lo que genera una reducción en cifras de c-LDL. Esta partícula de ARN se encuentra unida a una nanopartícula lipídica (ALN-PCSSc), que puede administrarse por vía subcutánea y con acción prolongada y es conjugado con carbohidratos de *N*-acetilgalactosamina que permiten que sea capturado por los abundantes receptores de asialoglicoproteínas abundantes en el hígado.

Las GPC de la ESC/EAS 2019 proponen al inclisiran como parte de las alternativas farmacológicas futuras en el manejo de las dislipidemias. Reportan una disminución hasta del 50% en la concentración de c-LDL, la cual es dependiente de la dosis y se ha mantenido durante menos de seis meses. El inclisiran todavía no recibe autorización por el Ministerio de Salud en México.

Una RS publicada por Wang et al.¹³⁵ tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del inclisiran para el manejo de la hipercolesterolemia. Los autores incluyeron cinco ECA que incluyeron 583 adultos de 18 a 65 años de edad. Los resultados del metaanálisis mostraron en el análisis de subgrupos una reducción significativa de la concentración de c-LDL con las distintas dosificaciones, 100 mg (DME: -2.09; IC 95%: -2.51 a -1.66), 300 mg (DME: -2.74; IC 95%: -3.61 a -1.87) y 500 mg (DME: -2.21; IC 95%: -2.62 a -1.80) en comparación con placebo. No hubo disminución en la concentración de TG ni aumento en la concentración de c-HDL¹³⁵. Una RS más reciente publicada por Khan et al.¹³⁶ incluyó los resultados de tres estudios clínicos con 3,660 pacientes y los resultados del metaanálisis demostraron que el inclisiran disminuyó en un 51% (IC 95%: 48-53%) la concentración de c-LDL en comparación con placebo. Se asoció a una disminución del 24% en eventos cardiovasculares mayores (RR: 0.76; IC 95%: 0.61-0.92) y una disminución de CT del 37%, ApoB del 41% y c-no-HDL del 45%. No hubo diferencias en la incidencia de eventos adversos en comparación con placebo, sin embargo, se reportaron reacciones leves en el sitio de la inyección¹³⁶.

Una RS reciente publicada por Cordero et al.¹³⁷ tuvo como objetivo evaluar el impacto del tratamiento con inclisiran en la disminución de la ocurrencia de eventos cardiovasculares mayores. Los autores incluyeron estudios clínicos con inclisiran o con inhibidores de la PCSK9 con al menos seis meses de seguimiento. Los autores incluyeron los estudios ORION 10 y 11 con información disponible con inhibidores de la PCSK9. Se incluyeron 57,431 pacientes (1,592 con inclisiran y 28,259 con inhibidores de la PCSK9 [17,244 evolocumab y 11,015 alirocumab]). La concentración de c-LDL mostró una reducción absoluta promedio de 60.6 mg/dl. Se reportaron un total de 5,389 eventos cardiovasculares, 2,482 en pacientes con tratamiento activo y 2,907 en pacientes con placebo, por lo que se reportó una disminución del 16% (RR: 0.84; IC 95%: 0.80-0.89). Los análisis de metarregresión mostraron que la incidencia de eventos cardiovasculares mostró una disminución lineal en correlación a la disminución de c-LDL¹³⁷.

Pregunta 20. ¿Cuál es la eficacia y seguridad del volanesorsén para lograr una disminución significativa de los lípidos séricos u otros desenlaces?

Recomendación. El volanesorsén está recomendado para el tratamiento de la quilomicronemia familiar (QF), sin embargo no se encuentra disponible en

nuestro país actualmente. (Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A; recomendación fuerte).

Revisión de la literatura y análisis

El volanesorsén es un oligonucleótido antisentido que inhibe la formación de la ApoC3, proteína que regula el metabolismo de los TG y el aclaramiento hepático de los quilomicrones y de otras lipoproteínas ricas en TG. La ApoC3 juega un papel crítico en el metabolismo de las TRL al inhibir la lipoproteína lipasa y la actividad de la lipasa hepática, pero también al controlar la biosíntesis de lipoproteínas hepáticas. Las GPC de la ESC/EAS 2019 establecen que el volanesorsén reduce en un 70% los TG y en un 80-90% la ApoC3, y se ha autorizado en Europa para el tratamiento del síndrome de QF, que a su vez tiene un muy alto riesgo de pancreatitis¹⁰.

Una RS publicada por Fogacci et al.¹³⁸ tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del volanesorsén para modificar el perfil de lípidos. Los autores incluyeron tres estudios que comprendieron 11 brazos de tratamiento, 156 pacientes, 95 en tratamiento activo y 61 en control. Los pacientes incluidos eran pacientes con diabetes, pacientes con síndrome de QF o con niveles moderadamente altos de TG. Los resultados del metaanálisis mostraron que el volanesorsén modificó de manera significativa los niveles de TG (DM: -67.90%; IC 95%: -85.32 a -50.48), c-HDL (DM: 40.06%; IC 95%: 32.79-47.34), c-VLDL (DM: -72.90%; IC 95%: -82.73 a -63.07), ApoB (DM: 8%; IC 95%: 2.17-13.84), ApoC3 (DM: -74.83%; IC 95%: -85.93 a -63.73). No hubo un efecto significativo en el CT, en el c-no-HDL o en el c-LDL. Respecto a la seguridad, se reportaron efectos locales en el sitio de la inyección con volanesorsén (RM: 32.89; IC 95%: 7.97-135.74) y de infecciones de vías aéreas superiores (RM: 10.58; IC 95%: 1.23-90.93)¹³⁸.

Pregunta 21. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de las distintas alternativas farmacológicas para el manejo de prevención secundaria (pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular)?

Recomendación. Recomendamos la estatina a la dosis máxima tolerada; en caso de no alcanzar la meta se deberá agregar ezetimiba; en tercer paso agregar los anticuerpos monoclonales en población seleccionada. Recomendamos consultar el algoritmo de estratificación de riesgo y tratamiento (Fig. 6 A-F). (Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A; recomendación fuerte).

Revisión de la literatura y análisis

Los pacientes con ECVA establecida comprenden un grupo con un abanico amplio de alteraciones

cardiovasculares dentro de las que se cuentan infarto de miocardio, angina estable o inestable, revascularización coronaria o de alguna otra arteria, ECEV, isquemia transitoria y enfermedad arterial periférica, entre otras. Las GPC de la AHA/ACC 2018 recomiendan como piedra angular de la prevención secundaria en pacientes con ECVA clínica el uso de estatinas de alta intensidad. Proponen como meta lograr más del 50% de reducción de los niveles basales de c-LDL, sin embargo, si se mantienen niveles por arriba de 70 mg/dl de c-LDL con terapia máxima de estatinas, es necesario agregar ezetimiba. En pacientes mayores de 75 años es importante evaluar el riesgo beneficio del tratamiento con estatinas. En los casos con muy alto RCV con factores agravantes, hay que considerar tratamiento combinado. Si los valores de c-LDL se mantienen por arriba de 70 mg/dl es conveniente agregar un inhibidor de PCSK9. Las GPC de la ESC/EAS 2019¹⁰ también recomiendan una disminución de más del 50% de la concentración del c-LDL en pacientes con muy alto RCV o con factores de riesgo, aunque en pacientes con un segundo evento cardiovascular en los dos últimos años recomiendan una meta de menos de 40 mg/dl de c-LDL. Sugieren de igual manera el uso de inhibidores de la PCSK9 en pacientes con muy alto RCV que no alcanzan sus metas con la combinación de estatinas a dosis máxima tolerada en combinación con ezetimiba. En pacientes con muy alto RCV o en prevención secundaria que no han recibido tratamiento previo, recomiendan la incorporación de un esquema de estatinas de alta intensidad¹⁰.

Las estatinas siguen siendo la piedra angular del tratamiento de la dislipidemia en prevención secundaria. El porcentaje de disminución de la concentración de c-LDL depende del tipo de estatina y de la dosis empleada, aunque se ha observado cierto grado de variabilidad individual. Las estatinas de alta intensidad son aquellas que disminuyen en > 50% los valores de c-LDL. A las estatinas también se las ha atribuido cierto efecto adicional pleiotrópico y antiinflamatorio, aunque se desconoce su traducción clínica. Diversas RS han demostrado⁸⁴ que si se obtiene una reducción mayor de las cifras de c-LDL se obtienen como resultado reducciones adicionales definidas en la incidencia de eventos cardíacos, de revascularización y de ECEV. Con cada reducción de 38.67 mg/dl disminuye la tasa anual de estos eventos vasculares importantes en poco más de una quinta parte. No hubo evidencia de ningún umbral dentro del rango de colesterol estudiado, lo que sugiere que la reducción del c-LDL en 77.34 a 116 mg/dl reduciría el riesgo en aproximadamente un 40-50%.

En una RS¹³⁹ que incluyó cinco ECA, se compararon estatinas de alta intensidad con estatinas de moderada intensidad, donde se observó una disminución del 15% de eventos vasculares mayores (aunque no hubo diferencia en muertes por enfermedad coronaria). Las estatinas de moderada intensidad también han demostrado disminuir el riesgo de ocurrencia de eventos vasculares mayores y enfermedad coronaria en pacientes con ECVA establecida, incluso en pacientes mayores de 75 años¹¹. Varios RS han demostrado en pacientes con muy alto RCV, con eventos recientes o múltiples factores de riesgo, que la adición de ezetimiba o de inhibidores de la PCSK9 provee un beneficio importante. Aunque no hay estudios que hayan evaluado la eficacia de administrar primero ezetimiba y posteriormente adicionar inhibidores de la PCSK9, es una estrategia sugerida por varios grupos de expertos¹¹. El estudio FOURIER¹¹⁸ evaluó el evolocumab, un inhibidor de la PCSK9, en pacientes con ECVA establecida. Los criterios de selección incluyeron c-LDL > 70 mg/dl en tratamiento máximo con estatinas y ezetimiba. El evolocumab disminuyó la frecuencia de eventos cardiovasculares mayores (RR: 15%). El estudio ODYSSEY¹¹⁹, por su parte, evaluó el alirocumab en pacientes en tratamiento máximo de estatinas con ezetimiba con ECVA establecida. Los resultados mostraron una disminución del riesgo de eventos cardiovasculares (RR: 15%).

Las GPC de AHA/ACC sugieren la incorporación de inhibidores de la PCSK9 en dos circunstancias: pacientes bajo dosis máxima de estatinas con ezetimiba y aquellos con dosis máxima de estatinas como monoterapia. De igual forma, sugieren en pacientes a los que se ha iniciado tratamiento con inhibidores de la PCSK9 y que alcanzan metas de < 25 mg/dl, se puede disminuir la intensidad del tratamiento¹¹. En el estudio IMPROVE-IT la adición de ezetimiba al esquema de estatinas de moderada intensidad en pacientes con ECVA establecida y cifras mayores a 50 mg/dl logró una disminución adicional del RCV (6% de disminución del RR y 2% del riesgo absoluto) con un seguimiento a seis años. Particularmente, se vio beneficio en pacientes con muy alto RCV (tres o más factores de riesgo) (19% de disminución del RR y 6.3% del riesgo absoluto). En pacientes mayores de 75 años con ECVA establecida, varios RS han mostrado que los esquemas con estatinas de moderada intensidad otorgan beneficio y disminuyen el riesgo de presentación de eventos adversos en esta población más susceptible; sin embargo, el médico tratante puede decidir si manejar con estatina de

moderada o alta intensidad después de hacer un balance riesgo/beneficio. Es importante recordar que la adición de ezetimiba a una estatina de moderada intensidad puede compensar el menor porcentaje de reducción de c-LDL con las estatinas de mediana intensidad¹¹.

Pregunta 22. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de las distintas alternativas farmacológicas para el manejo de la hipertrigliceridemia?

Recomendación. Recomendamos en los pacientes con hipertrigliceridemia y RCV alto el uso de estatinas como primera línea de tratamiento. En los casos donde las cifras de TG persistan, a pesar del tratamiento inicial, por arriba de 200 mg/dl, se recomienda la adición de fibratos a la terapia con estatinas. Sugerimos el uso de fenofibrato por su mejor perfil de seguridad y eficacia, y además tiene menos interacción farmacológica con las estatinas. Sin embargo, si no se contara con fenofibrato, una opción continúa siendo el bezafibrato o ciprofibrato. (Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A; recomendación fuerte).

Revisión de la literatura y análisis

Las GPC de AHA/ACC 2018 clasifican la hipertrigliceridemia en moderada (hipertrigliceridemia en ayuno o posprandial de 175 a 499 mg/dl) e hipertrigliceridemia severa (hipertrigliceridemia en ayuno o posprandial de > 500 mg/dl). En el primer caso, los pacientes tienen elevado el VLDL y en el segundo caso el VLDL y los quilomicrones. Se acepta que el VLDL tiene la misma capacidad aterogénica que el LDL. Las GPC de AHA/ACC sugieren en la hipertrigliceridemia moderada la modificación del estilo de vida, así como la identificación de factores externos que también pueden asociarse a una elevación de los TG¹¹. Es importante hacer una evaluación integral de los pacientes con hipertrigliceridemia porque aunque la quilomicronemia no es un factor demostrado que incrementa el riesgo de ECVA, con mucha frecuencia los pacientes presentan comorbilidades como diabetes y síndrome metabólico, entre otros. Las estatinas han mostrado disminuir los niveles de VLDL de una manera equiparable a los fibratos, por lo que en un paciente con hipertrigliceridemia moderada y factores de RCV se sugiere el inicio del tratamiento con estatinas. La quilomicronemia, por otro lado, en pacientes con hipertrigliceridemia severa es causa de pancreatitis y el riesgo se incrementa en relación con el incremento de las cifras de TG. Es importante dirigir la terapéutica para disminuir ese riesgo en pacientes que exceden los 500 mg/dl de TG, y se sugiere la implementación

de dietas bajas en grasas y fibratos. Si hubiera la necesidad de manejar un paciente con fibrato adicionado a una estatina, se sugiere el uso de fenofibrato para disminuir el riesgo de eventos adversos musculares de las estatinas. Las GPC de la ESC/EAS 2019 sugieren el tratamiento de la hipertrigliceridemia y RCV incrementado cuando hay cifras mayores de 200 mg/dl que no han disminuido con las modificaciones al estilo de vida. Las GPC de ESC/EAS recomiendan como primera línea de tratamiento el uso de estatinas para disminuir el RCV. En pacientes de alto RCV y en prevención primaria, fenofibrato o bezafibrato pueden ser considerados en combinación con estatinas. En pacientes que están dentro de metas de c-LDL, también se sugiere el tratamiento con fenofibrato o bezafibrato en combinación con estatinas¹⁰.

Una RS¹²⁷ mostró que los fibratos disminuyeron de manera significativa el RCV (RR: 0.88; IC 95%: 0.82-0.95), con heterogeneidad moderada. También se observó un efecto más pronunciado en pacientes con hipertrigliceridemia y disminución de c-HDL (ERR: 0.71; IC 95%: 0.63-0.81)¹²⁷. Una RS¹²⁸ reportó en los resultados del metaanálisis que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con fibratos (monoterapia) (DME: 0.04; IC 95%: 0.71-0.80), sin embargo, cuando se combinó con una estatina la eficacia aumentó considerablemente. Un efecto similar sucedió con el c-LDL (DME: 0.24; IC 95%: 0.28-0.77) y en cambios en el c-HDL (DME: 0.65; IC 95%: 1.50-0.20), como monoterapia. Lo que se refiere a los TG, hubo una disminución significativa tanto en el grupo con fibratos en monoterapia como en la combinación de fibratos con estatinas. El perfil de seguridad de ambos esquemas fue adecuado¹²⁸. Diversas RS han coincidido que el mayor beneficio con la terapia con fibratos fue más pronunciado en sujetos con TG elevados y c-HDL bajo (RR: 0.71; IC 95%: 0.62-0.82) en comparación con sujetos sin TG elevados ni c-HDL bajo (RR: 0.94; IC 95%: 0.82-1.08)¹²⁷. Aunque las estatinas son el pilar de la terapia con medicamentos que alteran los lípidos, particularmente cuando el c-LDL es el objetivo de la terapia, y se ha demostrado que reducen el riesgo relativo de eventos cardiovasculares, una gran parte de la población que está bajo tratamiento con estatinas sigue estando en RCV importante. Los resultados de muchos ensayos incluidos apoyan la hipótesis de que los agentes que reducen sustancialmente los TG y las lipoproteínas ricas en TG pueden reducir el riesgo en aquellos con hipertrigliceridemia, particularmente cuando se acompañan de un c-HDL bajo¹²⁷.

Pregunta 23. ¿Cuáles son los datos clínicos para sospechar la presencia de una dislipidemia primaria y cuáles son los criterios de referencia al especialista o centros de tercer nivel de atención?

Recomendación. Los datos clínicos para sospechar la presencia de una DP consisten en la aparición de xantomas, xantelasma, arco corneal a edad temprana, cifras de c-LDL mayores a 190 mg/dl o de TG mayores a 880 mg/dl. Todas las DP deben de ser confirmadas y posteriormente tratadas en centros especializados en estos padecimientos. (Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A; recomendación fuerte).

Revisión de la literatura y análisis

Aunque las dislipidemias en general tienen un componente genético importante, las dislipidemias familiares o primarias obedecen a una causa genética y la mayoría de las veces los pacientes tienen riesgo más elevado de desarrollar ECVA. Es muy común que se identifiquen múltiples genes asociados a estas entidades en lugar de ser padecimientos con una etiología monogénica, y en conjunto se afectan de manera importante los distintos lípidos en sangre.

La hiperlipidemia familiar combinada (FCH)¹⁴⁰ es una entidad heterogénea altamente prevalente que se caracteriza por cifras elevadas de c-LDL, TG o ambos; las características metabólicas incluyen disfunción del tejido adiposo, retraso en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en TG (ApoB), resistencia a la insulina, una mayor producción de VLDL y lípidos hepáticos y un defecto en el aclaramiento de partículas de baja densidad. Las características fenotípicas de la FCH pueden ir desde hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, la combinación de ambas, incremento de ApoB, incremento de LDL y disminución de c-HDL, sin embargo, estos perfiles lipídicos pueden cambiar en el tiempo en el mismo paciente y varían entre distintos integrantes de la familia. Además, los pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico y resistencia a la insulina, y desarrollo temprano de enfermedad aterosclerótica de las arterias coronarias e infarto del miocardio¹⁴⁰. El diagnóstico es en muchas ocasiones difícil de hacer, ya que no hay un solo biomarcador. Las GPC de la ESC/EAS 2019 sugieren el uso de cifras de ApoB > 120 mg/dl y TG > 133 mg/dl con antecedentes familiares de ECVA prematura como criterios para identificar a los pacientes con FCH¹⁰. Por la baja incidencia de la enfermedad no existen RS que evalúen los distintos tratamientos para la FCH. Se hace énfasis en el aumento del c-LDL para la decisión en el uso de los fármacos para el tratamiento de esta entidad. El tratamiento con estatinas disminuye el RCV en una

proporción similar que los pacientes con hipertrigliceridemia. Estudios individuales han reportado mejoría de la concentración de c-LDL, en donde dosis altas de ROS y ATO se mostraron como eficaces y seguras. La combinación de estatinas con fibratos ha sido también evaluada en estudios individuales¹⁴⁰, donde mostraron mayor eficacia que los medicamentos por separado, logrando una disminución de c-LDL, CT y apoB, así como un incremento de c-HDL. Otras terapias empleadas en estudios clínicos son la administración de ácidos grasos omega-3, los cuales no modificaron el colesterol plasmático, pero redujeron los TG¹⁴⁰.

La FH es una enfermedad genética caracterizada por niveles plasmáticos anormalmente elevados de c-LDL y por una alta tasa de morbimortalidad por ECV en edades tempranas, principalmente coronaria. La FH se puede manifestar de manera homocigótica (HoFH) cuando se heredan los dos alelos con mutaciones en alguno de los genes responsables, o de manera heterocigótica (HeFH) si solo uno de los alelos tiene la mutación y el otro es normal¹⁰⁹. La FH tiene un patrón hereditario autosómico dominante y se han asociado mutaciones en el gen que codifica los receptores para la LDL, mientras que es menos frecuente por mutaciones en el gen de la ApoB100, en el gen de la PCSK9 o en el gen de la proteína adaptadora 1 del receptor de LDL¹⁰⁹. El diagnóstico de la FH se confirma por medio de estudios genéticos, sin embargo, entre el 20 y el 40% de los casos tienen una causa poligénica y no es posible su diagnóstico. En la HeFH los pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria aterosclerótica antes de los 55 a 60 años de edad y el RCV es 10 veces mayor; sin embargo, este riesgo puede disminuirse con el tratamiento adecuado. Se reporta una prevalencia mundial de 1/200-250, lo que se traduce en una cantidad de alrededor de 30 millones de pacientes en todo el mundo. Las GPC de la ESC/EAS 2019 sugieren considerar el diagnóstico de FH en pacientes con familiares con eventos cardiovasculares fatales o no fatales prematuros, con xantomas tendinosos, con c-LDL > 190 mg/dl y en pacientes con familiares con FH confirmada¹⁰. Una vez que un caso es identificado, es importante realizar un tamiz diagnóstico familiar en cascada. Se sugiere además que los pacientes con FH con ECVA establecida o que tengan algún factor de riesgo se manejen como pacientes con muy alto RCV. Se recomienda llevar al paciente a una meta de > 50% de reducción desde la línea de base y una concentración menor a 55 mg/dl. Se recomienda el uso de la combinación de estatinas con ezetimiba para lograr esas metas y tratamiento con un inhibidor

de la PCSK9 en pacientes con muy alto RCV cuando con el tratamiento combinado de estatina y ezetimiba no logró la meta de tratamiento¹⁰. El tratamiento propuesto por estas GPC es iniciar con terapia con estatinas de alta intensidad, de preferencia combinadas con ezetimiba. Las metas del tratamiento en pacientes con muy alto RCV son > 50% de reducción del c-LDL y una cifra menor de 55 mg/dl y en los casos de alto riesgo, la meta deberá de ser menor de 70 mg/dl. Los inhibidores de la PCSK9 disminuyen los niveles de c-LDL en más del 60%. Se puede considerar extrapolar la información de los estudios ODYSSEY y FOURIER para estos pacientes^{10,118,119}. La HoFH es una condición que pone en riesgo la vida del paciente. Los pacientes pueden presentar xantomas, ECVA prematura y rápidamente progresiva y cifras de CT por arriba de 500 mg/dl. Una proporción importante de pacientes fallecen entre los 20 y los 30 años de edad. Las GPC de ESC/EAS recomiendan tratamiento intensivo de medicamentos con estatinas de alta intensidad y en algunas ocasiones aféresis.

La disbetalipoproteinemia familiar es un padecimiento con un patrón de herencia autosómico recesivo, tiene un fenotipo ApoE2/E2, pero para su expresión clínica es preciso que coexista otro proceso (diabetes, hipotiroidismo, obesidad y alcoholismo, entre otras). Tiene gran variabilidad analítica con la dieta y presenta elevaciones paralelas de CT (300 a 500 mg/dl) y TG (300 a 800 mg/dl). La clave diagnóstica es la relación c-VLDL/TG totales aumentada (> 0.28 mg/dl). La detección de ApoE2 homocigótica en un paciente con dislipidemia es un criterio diagnóstico importante, y la genotipificación suele ser el siguiente paso en el diagnóstico. Suele aparecer después de los 20 años sin que haya historia familiar. Son frecuentes los xantomas y son patognomónicos los palmares estriados y los xantelasmas¹⁴¹.

El síndrome de QF también se conoce como hiperlipoproteinemia tipo I o deficiencia de lipoproteína lipasa (LPL). Es una enfermedad autosómica recesiva rara (una o dos personas por cada millón) del metabolismo del quilomicron asociada con una importante elevación de la concentración de TG circulantes, así como una mayor incidencia de pancreatitis, pancreatitis recurrente y mortalidad asociada con pancreatitis aguda. Las manifestaciones asociadas con el FCS (síndrome de quilomicronemia familiar) son muy heterogéneas e inespecíficas. Los datos clínicos más frecuentes incluyen xantomas eruptivos, lipemia retiniana, hepatoesplenomegalia o esplenomegalia, náuseas, vómitos, dolor abdominal recurrente y falta de crecimiento. Los pacientes con FCS tienen un alto riesgo de pancreatitis

Tabla 6A. Resultados Panel Delphi, parte I. Se calculó la media, desviación estándar y el recorrido de los rangos intercuartiles; así como el porcentaje de acuerdo entre los miembros del grupo de desarrollo de la guía (GDG). Aunque se estableció un 70% como un porcentaje adecuado de consenso, el GDG decidió pasar a nueva ronda todas las preguntas que quedaron por debajo del 75% de acuerdo para aumentar el nivel de acuerdo entre los participantes

	PROMEDIO	DESV STD	MEDIANA	IC 95%	IC 95%	% CONSENSO
PREGUNTA 1	7.2	2.54	8	5.27	9.04	77
PREGUNTA 2	7.2	1.86	7	5.77	8.53	77
PREGUNTA 3	7.7	1.97	8	6.23	9.15	85
PREGUNTA 4	7.3	1.84	8	5.94	8.67	85
PREGUNTA 5	8.1	1.04	8	7.36	8.80	92
PREGUNTA 6	7.8	1.72	9	6.57	9.12	92
PREGUNTA 7	7.7	2.25	9	6.03	9.36	85
PREGUNTA 8	8.1	1.38	9	7.12	9.03	85
PREGUNTA 9	8.1	1.50	9	7.04	9.11	92
PREGUNTA 10	8.2	1.09	9	7.47	8.99	92

DESV STD: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

aguda, que pueden ser muy graves y recurrentes si los TG no se controlan de manera óptima¹⁴². Antes de la emergencia de las pruebas genéticas, se evaluaba la actividad de la LPL en plasma después de la inyección de heparina. Una marcada disminución o la ausencia de actividad de LPL ($\leq 20\%$ de lo normal) se tomaba como criterio diagnóstico de deficiencia de LPL. Sin embargo, hay mucha heterogeneidad en los resultados y es poco preciso. Un panel de expertos clínicos europeos con experiencia para llevar a cabo el diagnóstico de QF. Esta herramienta está basada en ocho ítems biológicos/clínicos¹⁴². Los ítems incluyen concentración de TG en plasma en ayunas > 885 mg/dl en tres muestras consecutivas (+5 puntos), TG previos < 177 mg/dl (−5 puntos), falta de factores secundarios (+2 puntos) (excepto embarazo y anticonceptivos orales estrogénicos), antecedentes de pancreatitis aguda (+1 punto), falta de antecedentes de hiperlipidemia combinada familiar (+1 punto), nula respuesta a tratamiento hipolipemiente (disminución de TG $< 20\%$) (+1 punto), edad al inicio de los síntomas (< 40 años +1 punto, < 20 años +2 puntos, < 10 años +3 puntos) y dolor abdominal inexplicable (+1 punto). Los puntos de corte fueron > 10 puntos para QF muy probable, < 9 puntos para QF improbable y < 8 puntos para QF muy improbable. Se ha reportado sensibilidad del 88% (IC 95%: 0.97-0.76),

con una especificidad del 85% (IC 95%: 0.94-0.75)¹⁴². Las estatinas son poco efectivas para reducir significativamente los TG en los pacientes con QF, lo que puede servir como sospecha clínica para el diagnóstico de este síndrome. La terapia combinada de fibrato-estatina se usa en el tratamiento del déficit de LPL en función de sus mecanismos de acción complementarios, aunque hay muy pocos estudios clínicos robustos al respecto. En series de casos de hiperlipidemia de tipos IV y V se han observado reducciones de hasta el 80% en los TG, lo que se logra principalmente mediante acciones sobre el recambio de VLDL. La terapia combinada de clofibrato y LOV reportó una disminución del 75% en los TG y una caída del 67% en el CT en un estudio en pacientes con hiperlipidemia de tipo V. Terapias novedosas incluyen el volanesorsén, oligonucleótido antisentido que inhibe la formación de la ApoC3, proteína, y que reduce en un 70% los TG y en un 80-90% la ApoC3 y se ha autorizado en Europa para el tratamiento del síndrome de QF, que a su vez tiene un muy alto riesgo de pancreatitis¹⁰. Una RS publicada por Fogacci et al.¹³⁸ reportó que el volanesorsén modificó de manera significativa los niveles de TG (DM: -67.90% ; IC 95%: -85.32 a -50.48), c-HDL (DM: 40.06% ; IC 95%: 32.79 - 47.34), C-VLDL (DM: -72.90% ; IC 95%: -82.73 a -63.07), ApoB (DM: 8% ; IC 95%:

Tabla 6B. Resultados Panel Delphi, parte II. Se calculó la media, desviación estándar y el recorrido de los rangos intercuartiles; así como el porcentaje de acuerdo entre los miembros del grupo de desarrollo de la guía (GDG). Aunque se estableció un 70% como un porcentaje adecuado de consenso, el GDG decidió pasar a nueva ronda todas las preguntas que quedaron por debajo del 75% de acuerdo para aumentar el nivel de acuerdo entre los participantes

	PROMEDIO	DESV STD	MEDIANA	IC 95%	IC 95%	% CONSENSO
PREGUNTA 11	8.5	0.52	9	8.18	8.91	100
PREGUNTA 12	8.3	0.90	7	7.65	8.90	100
PREGUNTA 13	8.6	0.50	9	8.29	8.99	100
PREGUNTA 14	7.4	1.12	7	6.53	8.19	73
PREGUNTA 15	8.4	1.03	9	7.65	9.08	91
PREGUNTA 16	8.5	0.82	9	7.89	9.02	100
PREGUNTA 17	8.6	0.50	9	8.29	8.99	100
PREGUNTA 18	8.5	0.93	9	7.90	9.19	91
PREGUNTA 19	8.6	0.67	9	8.17	9.10	100
PREGUNTA 20	8.8	0.40	9	8.54	9.10	100
PREGUNTA 21	8.8	0.45	9	8.49	9.11	100
PREGUNTA 22	8.6	0.89	9	7.98	9.22	100
PREGUNTA 23	7.8	1.79	9	6.47	9.13	80

DESV STD: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

2.17-13.84), ApoC3 (DM: -74.83%; IC 95%: -85.93 a -63.73). No hubo un efecto significativo en el CT, el c-no-HDL o el c-LDL. Respecto a la seguridad, se reportaron efectos locales en el sitio de la inyección con volanesorsén (RM: 32.89; IC 95%: 7.97-135.74) y de infecciones de vías aéreas superiores (RM: 10.58; IC 95%: 1.23-90.93)¹³⁸.

Pregunta 24. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la combinación fija de distintos fármacos para lograr una disminución significativa de los lípidos séricos y el riesgo cardiovascular en pacientes con dislipidemias?

Recomendación. Sugerimos en pacientes bien seleccionados considerar las opciones de terapia combinada de dosis fija o «polipíldora» para el tratamiento de la ECVA establecida o en prevención secundaria. La terapia combinada de dosis fija mejora la adherencia al tratamiento (44%), lo que repercute positivamente en el control de los factores de RCV. Se requieren más estudios de investigación bien diseñados para evaluar la eficacia y

seguridad de la terapia combinada de dosis fija o «polipíldora» en la disminución del RCV. (Nivel de evidencia 1–, grado de recomendación A; recomendación para realizar investigación y posiblemente recomendación condicionada para uso en estudios clínicos).

Revisión de la literatura y análisis

El concepto de «polipíldora» fue introducido por primera vez por un grupo de expertos convenido por la OMS en 2001 en donde se propuso que la combinación de cuatro medicamentos en una dosis fija, una estatina, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, aspirina y un betabloqueador para reducir futuros eventos cardiovasculares¹⁴³. La mayor cantidad de estudios publicados acerca de la eficacia y seguridad de una píldora que contiene una combinación de diversos medicamentos se han llevado a cabo en el contexto de la prevención secundaria. Esto se explica por varias situaciones, los pacientes con ECVA establecida usualmente requieren una combinación de distintos fármacos. El otro

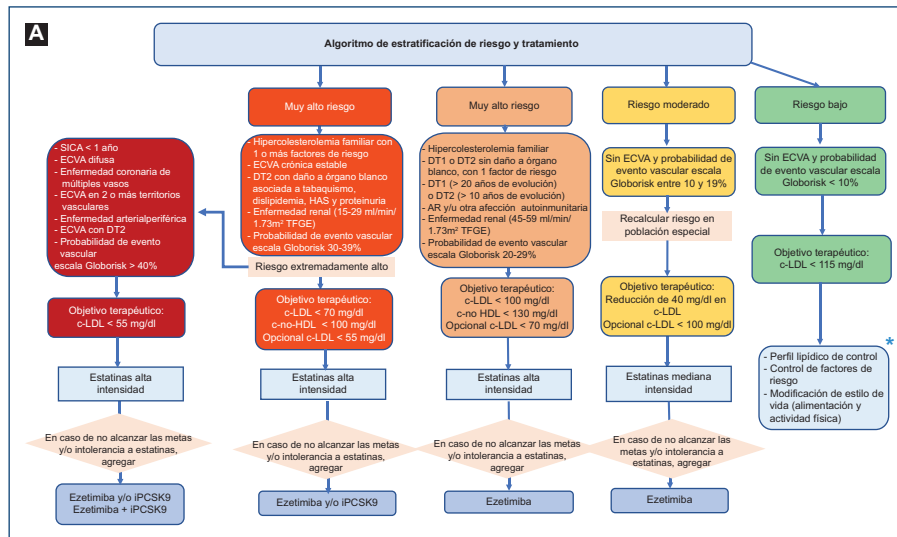
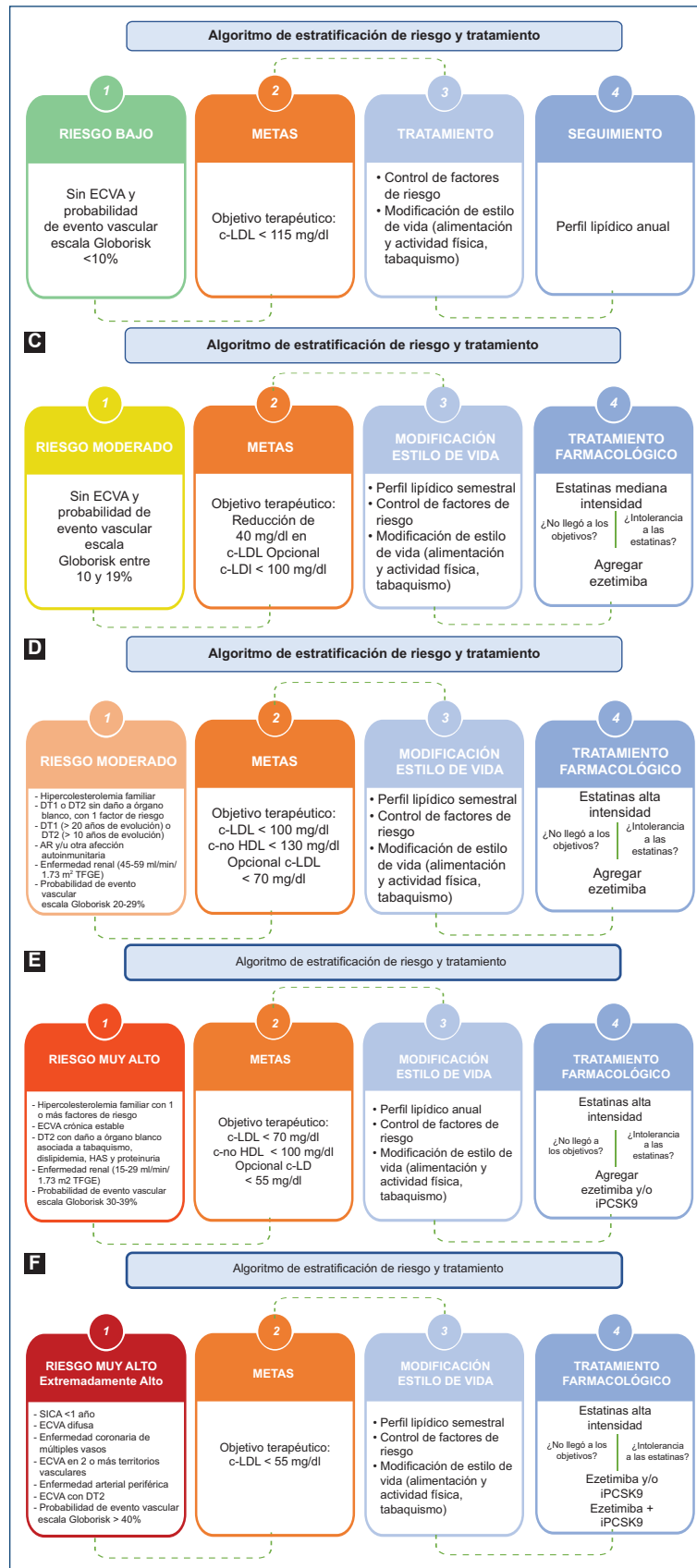


Figura 6. Algoritmo de estratificación de riesgo y tratamiento. **A:** de acuerdo con la escala de GLOBORISK en su cálculo actuarial de determinación de riesgo de la tabla modificada para uso de consultorio que substituye al colesterol total por el índice de masa corporal y el perfil clínico de cada individuo se estratificó el riesgo en cuatro grados: leve, moderado, alto y muy alto riesgo cardiovascular; así mismo, este grupo con características clínicas que les aumenta el riesgo de presentar de enfermedad coronaria y con mayor beneficio farmacológico se reclasificó como el grupo denominado de riesgo extremo. En cada uno de los recuadros se describen tanto sus características como sus objetivos terapéuticos. Con base en la estratificación del riesgo cardiovascular en los pacientes, se recomienda llevar a cabo el manejo en el control de los factores de riesgo, modificación del estilo de vida y la terapia farmacológica. *Se recomienda en todos los individuos. **B:** algoritmo de estratificación de riesgo y tratamiento. Pacientes de riesgo bajo. Este grupo se caracteriza por ausencia de enfermedad cardiovascular de origen aterosclerótico, y con una probabilidad de evento cardiovascular mayor a 10 años, medido por la escala modificada de GLOBORISK menor al 10%. Las recomendaciones en este grupo de prevención primaria es mantener niveles de c-LDL óptimos: < 115 mg/dl, control integral de factores de riesgo y mantener un estilo de vida con dieta equilibrada, actividad física y la suspensión de tabaquismo. Se sugiere perfil lipídico anual. **C:** pacientes de riesgo moderado. Este grupo se caracteriza también por la ausencia de enfermedad cardiovascular de origen aterosclerótica, pero con una probabilidad de evento cardiovascular medido en la escala modificada de GLOBORISK en un rango del 10 al 19% en los siguientes 10 años. Los diversos metaanálisis son consistentes con el beneficio sostenido de reducción del riesgo con la disminución de 1 mmol (40 mg/dl) de c-LDL en sangre, que corresponde al objetivo primario de este grupo. De manera opcional lograr niveles séricos de c-LDL por debajo de 100 mg/dl. Además del control estricto de factores de riesgo, se indican las dosis de mediana intensidad de estatinas y una determinación semestral del perfil de lípidos. Se enfatiza la no suspensión del tratamiento farmacológico. **D:** pacientes de riesgo alto. Se recomienda en todos los individuos. Las características de este grupo incluyen la hipercolesterolemia familiar, la diabetes sin daño a órgano blanco que además tengan otro factor de riesgo o bien en el caso de la DT1, de más de 20 años, y en DT2 con más de 10 años de establecido el diagnóstico. Las enfermedades autoinmunes como la AR o la artritis psoriásica, la afección renal moderada o la probabilidad de evento cardiovascular de la escala modificada de GLOBORISK del 20 al 29%. Los objetivos terapéuticos son más estrictos e incluyen metas por debajo de 100 mg/dl. Como objetivo equivalente un c-no HDL por debajo de 130 mg/dl y un opcional de c-LDL por debajo de 70 mg/dl. Además del control estricto de factores de riesgo y modificaciones en el estilo de vida, la dosis recomendadas de estatinas son de alta intensidad y de no lograr los objetivos terapéuticos debe establecerse la terapia dual o de combinación estatina-ezetimiba. **E:** pacientes de riesgo muy alto. Se recomienda en todos los individuos. En este grupo se incluyen, además de la hipercolesterolemia familiar con factores de riesgo agregados, la enfermedad cardiovascular de origen aterosclerótico ya establecida como crónica estable, la diabetes con daño a órgano blanco y asociada a otros factores de riesgo incluida la proteinuria. Se considera en este grupo también a la enfermedad renal con tasas de filtración de entre 15 y 29 ml/min/1.73 m², y una probabilidad de evento cardiovascular mayor, entre el 30 y el 39% a 10 años medido por la escala modificada de GLOBORISK. La recomendación es obtener niveles de c-LDL menores a 70 mg/dl o, como equivalente bioquímico, un c-no HDL por debajo de 100 mg/dl y opcional de c-LDL por debajo de 55 mg/dl. Se recomienda la terapia farmacológica dual o de combinación estatina-ezetimiba para lograr una disminución mayor al 50% de niveles de c-LDL y, de no lograr los objetivos terapéuticos, se recomienda la triple combinación que incluye un iPCSK9. El control estricto de factores de riesgo es necesario, así como los cambios en el estilo de vida. **F:** pacientes de riesgo muy alto y reclasificados como con riesgo extremadamente alto. Se recomienda en todos los individuos. Este grupo, por sus características clínicas, tiene un riesgo aumentado de mortalidad cardiovascular e incluye: síndrome coronario agudo, enfermedad cardiovascular aterosclerótica difusa, enfermedad coronaria de vasos múltiples, enfermedad vascular en dos o mas territorios vasculares, enfermedad arterial periférica, diabetes con enfermedad coronaria establecida o una probabilidad de un evento cardiovascular a 10 años en la escala modificada de GLOBORISK mayor al 40%. El objetivo terapéutico en este grupo es un c-LDL por debajo de 55 mg/dl, lo que requerirá finalmente de la triple terapia de combinación que incluye estatinas de alta intensidad asociadas a ezetimiba e iPCSK9, además del control estricto de factores de riesgo y cambios en el estilo de vida.

AR: artritis reumatoide; c-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; c-no HDL: colesterol no vinculado a lipoproteínas de alta densidad; DT1: diabetes tipo 1; DT2: diabetes tipo 2; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; HAS: hipertensión arterial sistémica; SICA: síndrome isquémico coronario agudo; TFGE: tasa de filtración glomerular estimada; iPCSK9: inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

(Continúa)



aspecto importante es que derivado de un mayor RCV, el NNT es muy más favorable en estos pacientes. Algunas revisiones de la literatura se han enfocado a revisar los estudios publicados al respecto¹⁴³. Una RS de la colaboración Cochrane publicada por Bahiru et al.⁵¹ tuvo como objetivo evaluar el efecto de la combinación fija de multidroga en la mortalidad, eventos cardiovasculares fatales y no fatales y eventos adversos. Como desenlaces secundarios, se estudiaron las cifras de presión arterial, perfil de lípidos, adherencia al tratamiento, índices de discontinuación y calidad de vida relacionada con la salud. Los autores incluyeron 13 ECA que evaluaron la terapia combinada de dosis fija o «polipíldora» en poblaciones con baja prevalencia de ECVA en un rango de seguimiento de 6 a 23 meses. En general, los estudios más recientes mostraron un menor riesgo de sesgo, tiempos más largos de seguimiento y un mayor número de pacientes. Los resultados del metaanálisis muestran que la terapia de combinación fija, en comparación al comparador (placebo, régimen habitual o comparador activo), no demostró disminución estadísticamente significativa en la reducción de la mortalidad (RR: 1.10; IC 95%: 0.64-1.89), en la ocurrencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales (RR: 1.26; IC 95%: 0.95-1.66); con baja calidad de la evidencia. Esto puede explicarse por la baja incidencia de eventos cardiovasculares y la comparación de la dosis fija con fármacos activos que pudieran ser equivalentes, por lo que los autores sugieren interpretar los estudios con precaución. Respecto a la seguridad, se reportaron eventos adversos en el 32% (combinación fija) vs. 27% (comparador). La presión arterial mostró una diferencia significativa (−6.34 mmHg; IC 95%: −9.03 a 3.64), así como el c-LDL (−23.59; IC 95%: −34.03 a −13.53), mostrando ambos resultados una heterogeneidad importante en las cifras de presión arterial y de lípidos. Las conclusiones de los autores se pueden resumir en la incertidumbre sobre la eficacia de la terapia en combinación fija para disminuir la mortalidad por cualquier causa y los eventos cardiovasculares. Pocos fueron los estudios que incluyeron esos desenlaces y la mayoría se enfocaron en el cambio en los factores de riesgo. Se requieren más estudios a largo plazo para demostrar una disminución sostenida de los factores de riesgo presentes en esta población. Sin embargo, la adherencia al tratamiento con la terapia combinada de dosis fija se incrementó en un 44% (26 a 65%) en comparación al tratamiento estándar⁵¹.

Actualización

Se planea la actualización de la GPC para incorporar nueva evidencia científica a las recomendaciones en un periodo de tres a cuatro años.

Información importante

Esta GPC y los documentos que sean publicados con base en ella representan herramientas originadas por el consenso de expertos clínicos acerca de las terapias y toma de decisiones vigentes para el manejo de las DP y DS (Tabla 6 A y B).

Este documento ha sido publicado para que los médicos generales y familiares, especialistas y otros profesionales de la salud consideren las recomendaciones clínicas y las incorporen a la toma de decisiones de su práctica clínica cotidiana. Sin embargo, estas recomendaciones no se encuentran por arriba del criterio clínico independiente de cada médico y de las condiciones individuales de cada paciente.

Financiamiento

Agradecemos la colaboración a AMGEN, ABBOTT, AstraZeneca y Novartis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

JLMB, MAH, MAFM, MBMV y MRV recibieron honorarios como parte del grupo metodológico independiente y no tienen conflictos de intereses que reportar.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(20):2529-32.

2. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):1-25.
3. Pavía LAA, Aguilar SC, Alexanderson RE, Ahumada AM, Alcocer GM, Arenas JL, et al. Mexican guidelines in the diagnosis and treatment of dyslipidemias and atherosclerosis. Statement of the Mexican Society of Cardiology. *Med Int Mex*. 2020;36(3):390-413.
4. Dávila Cervantes CA. Tendencia e impacto de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en México, 1990-2015. *Rev Cubana Salud Publica*. 2019;45(4):1990-2015.
5. Shamah LT, Cuevas NL, Romero MM, Gaona PEB, Gómez ALM, Mendoza AL, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19. Resultados Nacionales [Internet]. Instituto Nacional de Salud Pública; 2020. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/informes.php>
6. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Valles V, Franco A, Olaiz G, et al. Características de los casos con dislipidemias mixtas en un estudio de población: Resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. *Salud Publica Mex*. 2002;44(6):546-53.
7. Kuipers PMJC. History in medicine: the story of cholesterol, lipids and cardiology. *e-Journal of Cardiology Practice* [Internet]. 2021;19(9). Disponible en: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-19/history-in-medicine-the-story-of-cholesterol-lipids-and-cardiology>
8. Seidman MA, Mitchell RN, Stone JR. Pathophysiology of atherosclerosis. En: Willis MS, Homeister JW, Stone JR, editores. *Cellular and Molecular Pathobiology of Cardiovascular Disease*. Elsevier; 2014. pp. 221-237.
9. Pavía López AA. Lípidos y aterosclerosis. 1.ª edición. Aldrete Velasco J, Paiz Tejada J, Flores IPB, editores. Mexico D.F.: Editorial Alfili; 2017. 168 p.
10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
11. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139:1082-143.
12. Bate L, Hutchinson A, Underhill J, Maskrey N. How clinical decisions are made. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(4):614-20.
13. Montaña-Velázquez BB, Figueroa-Morales MA. Fundamentos de la Medicina basada en evidencias (MBE). Documento de la serie MBE, 1 de 3. *Gac Mex Oncol*. 2014;13(5):274-7.
14. González-Garay AG, Mayorga-Butrón JL, Ochoa-Carrillo FJ. Revisiones sistemáticas de la literatura, la piedra angular de la medicina basada en evidencia. Documento de la serie Medicina basada en evidencia, 2 de 3. *Gac Mex Oncol*. 2015;14(2):103-6.
15. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: Developing guidelines. *BMJ*. 1999;318(7183):593-6.
16. Shekelle P, Woolf S, Grimshaw JM, Schünemann HJ, Eccles MP. Developing clinical practice guidelines: reviewing, reporting, and publishing guidelines; updating guidelines; and the emerging issues of enhancing guideline implementability and accounting for comorbid conditions in guideline development. *Implement Sci*. 2012;7(1):1-7.
17. Mayorga J, Velasco L, Ochoa F. Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia, cerrando la brecha entre el conocimiento científico y la toma de decisiones clínicas. Documento de la serie MBE, 3 de 3. *Gac Mex Oncol*. 2015;6(6):329-34.
18. Institute of Medicine. Clinical Practice Guidelines We Can Trust Developing Trustworthy Guidelines Setting Standards for Trustworthy Guidelines. Standards [Internet]. EE.UU.: Institute of Medicine; marzo de 2011. Disponible en: www.iom.edu/cpgstandards
19. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A guideline developer's handbook. Edimburgo, Escocia: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; noviembre de 2015. Disponible en: http://www.sign.ac.uk/assets/sign50_2015.pdf
20. Barrón-Barrón F, Guzmán-De Alba E, Alatorre-Alexander J, Aldaco-Sarviter F, Bautista-Aragón Y, Blake-Cerda M, et al. Guía de Práctica Clínica Nacional para el manejo del cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios tempranos, localmente avanzados y metastásicos. *Salud Publica Mex*. 2019;61(3):359-414.
21. García G, Bergna M, Vázquez JC, Cano Salas MC, Miguel JL, Celis Preciado C, et al. Severe asthma: adding new evidence - Latin American Thoracic Society. *ERJ Open Res* [Internet]. 2021;7(1):318-2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00318-2020>
22. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K; AGREE Next Steps Consortium. The AGREE reporting checklist: A tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Mar 8;352:i1152.
23. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:1-8.
24. Tao H, Yang L, Ping A, Quan L, Yang X, Zhang Y, et al. Interpretation of AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomized or non-randomized studies of healthcare interventions. *Chinese J Evidence-Based Med*. 2018;18(1):101-8.
25. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*. 2014;12(12):1495-9.
26. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015: An updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *Clin Chem*. 2015;61(12):1446-52.
27. Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología. Guía Mexicana del Asma. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(supl 1).
28. Vázquez-García JC, Hernández-Zenteno R de J, Pérez-Padilla JR, Cano-Salas M del C, Fernández-Vega M, Salas-Hernández J, et al. Guía de Práctica Clínica Mexicana para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. GUÍA MEXICANA DE EPOC, 2020. *Neumol Cir Torax*. 2019;78(supl 1):4-76.
29. Rincón-Pérez C, Larenas-Linnemann D, Figueroa-Morales MA, Luna-Pech J, García-Hidalgo L, Macías-Weinmann A, et al. Mexican consensus on the diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adolescents and adults. *Rev Alerg Mex*. 2018;65:8-88.
30. Jović F, Jović A, Rajković V. A contribution to the investigation of algebraic model structures in qualitative space. *MIPRO 2006 - 29th Int Conv Proc Comput Tech Syst Intell Syst*. 2006;3(2):90-5.
31. Whittle JG, Grant AA, Sarli DW, Worthington HV. The Delphi technique: its use in dental health services research assessed in a study to improve care for elderly mentally ill patients. *Community Dent Health*. 1987;4(3):205-14.
32. Brown BB. Delphi Process: A methodology used for the elicitation of opinions of experts [Internet]. RAND Corporation; septiembre de 1968. Disponible en: <https://www.rand.org/pubs/papers/P3925.html>
33. Brouwers MC, Vukmirovic M, Spithoff K, Makarski J. Understanding optimal approaches to patient and caregiver engagement in the development of cancer practice guidelines: A mixed methods study. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):1-10.
34. Fredrickson DS. An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. *Ann Intern Med*. 1971;75(3):471-2.
35. World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease : guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk [Internet]. World Health Organization; 2007. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43685>
36. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Circulation*. 1995;92(5):1355-74.
37. Muthee TB, Kimathi D, Richards GC, Etyang A, Nunan D, Williams V, et al. Factors influencing the implementation of cardiovascular risk scoring in primary care: A mixed-method systematic review. *Implement Sci*. 2020;15(1):1-16.
38. Rossello X, Dorresteijn JAN, Janssen A, Lambrinou E, Scherrenberg M, Bonnefoy-Cudraz E, et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: A report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2019;18(7):534-44.
39. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (GloboRisk): A pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(5):339-55.
40. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999;100(13):1481-92.
41. Sheridan S, Pignone M, Mulrow C. Framingham-based tools to calculate the global risk of coronary heart disease: A systematic review of tools for clinicians. *J Gen Intern Med*. 2003;18(12):1039-52.
42. Kaptoge S, Pennells L, De Bacquer D, Cooney MT, Kavousi M, Stevens G, et al. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob Heal*. 2019;7(10):e1332-45.
43. Pavía López AA, Zamorano J, Sutradhar S, Yunis C. Changes in calculated coronary heart disease risk using proactive multifactorial intervention versus continued usual care in Latin-American and non-Latin-American patients enrolled in the CRUCIAL trial. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(10):1667-76.
44. Ueda P, Woodward M, Lu Y, Hajifathalian K, Al-Wotayan R, Aguilar-Salinas CA, et al. Laboratory-based and office-based risk scores and charts to predict 10-year risk of cardiovascular disease in 182 countries: a pooled analysis of prospective cohorts and health surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(3):196-213.
45. Wang Y, Yutuc E, Griffiths WJ. Cholesterol metabolism pathways - are the intermediates more important than the products? *FEBS J*. 2021;288(12):3727-45.

46. Newman CB, Blaha MJ, Boord JB, Cariou B, Chait A, Fein HG, et al. Lipid management in patients with endocrine disorders: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12):dgaa674.
47. Hecht H, Blaha MJ, Berman DS, Nasir K, Budoff M, Leipsic J, et al. Clinical indications for coronary artery calcium scoring in asymptomatic patients: Expert consensus statement from the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2017;11(2):157-68.
48. Pletcher M, Tice J, Pignone M, Browner W. Using the coronary artery calcium score to Predict Coronary Heart Disease Events. *Arch Intern Med.* 2004;164:1285-92.
49. Posadas-Romero C, López-Bautista F, Rodas-Díaz MA, Posadas-Sánchez R, Kimura-Hayama E, Juárez-Rojas JG, et al. Prevalencia y extensión de la calcificación arterial coronaria en población mexicana asintomática cardiovascular: estudio Genética de la Enfermedad Aterosclerosa. *Arch Cardiol Mex.* 2017;87(4):292-301.
50. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: New models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2439-54.
51. Bahiru E, de Cates AN, Farr MRB, Jarvis MC, Palla M, Rees K, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD009868.
52. Gudzone KA, Monroe AK, Sharma R, Ranasinghe P, Chelladurai Y, Robinson K. Effectiveness of combination therapy with statin and another lipid-modifying agent compared with intensified statin monotherapy. *Ann Intern Med.* 2014;160:468-76.
53. Karmali KN, Persell SD, Lloyd-Jones DM, Perel P, Huffman MD. Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD006887.
54. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016;316(12):1289-97.
55. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, John Chapman M, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058.
56. Abdelhamid AS, Martin N, Bridges C, Brainard JS, Wang X, Brown TJ, et al. Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;7(7):CD012345.
57. Rees K, Dyakova M, Wilson N, Ward K, Thorogood M, Brunner E. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12(2):CD002128.
58. Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M SS. 'Mediterranean' dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(4):CD009825.
59. Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, Sills D, Roberts FG, Moore HJ, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;7(7):CD002137.
60. Medina-Vera I, Gómez-de-Regil L, Gutiérrez-Solis AL, Lugo R, Guevara-Cruz M, Pedraza-Chaverri J, et al. Dietary strategies by foods with antioxidant effect on nutritional management of dyslipidemias: A systematic review. *Antioxidants.* 2021;10(2):1-19.
61. Vincent MJ, Allen B, Palacios OM, Haber LT, Maki KC. Meta-regression analysis of the effects of dietary cholesterol intake on LDL and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(1):7-16.
62. Lu M, Wan Y, Yang B, Huggins CE, Li D. Effects of low-fat compared with high-fat diet on cardiometabolic indicators in people with overweight and obesity without overt metabolic disturbance: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2018;119(1):96-108.
63. Yokoyama Y, Levin SM, Barnard ND. Association between plant-based diets and plasma lipids: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2017;75(9):683-98.
64. Kelly SAM, Hartley L, Loveman E, Colquitt JL, Jones HM, Al-Khudairy L, et al. Whole grain cereals for the primary or secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8(8):CD005051.
65. Ho HVT, Sievenpiper JL, Zurbau A, Blanco Mejia S, Jovanovski E, Au-Yeung F, et al. The effect of oat β -glucan on LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol and apoB for CVD risk reduction: A systematic review and meta-analysis of randomised-controlled trials. *Br J Nutr.* 2016;116(8):1369-82.
66. Unhapiatpong C, Shantavasinkul PC, Kasemsup V, Siriyothea S, Warodomwicht D, Maneesuwannarat S, et al. Tropical oil consumption and cardiovascular disease: An umbrella review of systematic reviews and meta analyses. *Nutrients.* 2021;13(5):1-15.
67. Grao-Cruces E, Varela LM, Martín ME, Bermudez B, Montserrat-De la Paz S. High-density lipoproteins and mediterranean diet: A systematic review. *Nutrients.* 2021;13(3):1-11.
68. Department of Health & Human Services. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report [Internet]. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2018. Disponible en: https://health.gov/sites/default/files/2019-09/PAG_Advisory_Committee_Report.pdf
69. Seron P, Lanas F, Pardo Hernandez H, Bonfill Cosp X. Exercise for people with high cardiovascular risk. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(8):CD009387.
70. O'Connor EA, Evans CV, Rushkin MC, Redmond N, Lin JS. Behavioral counseling to promote a healthy diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults with cardiovascular risk factors: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2020;324(20):2076-94.
71. Costa RR, Buttelli ACK, Vieira AF, Coconcelli L, De Lima Magalhães R, Delevatti RS, et al. Effect of strength training on lipid and inflammatory outcomes: Systematic review with meta-analysis and meta-regression. *J Phys Act Heal.* 2019;16(6):477-91.
72. Malakou E, Linardakis M, Armstrong MEG, Zannidi D, Foster C, Johnson L, et al. The combined effect of promoting the mediterranean diet and physical activity on metabolic risk factors in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutrients.* 2018;10(11):1577.
73. Alenazi AM, Alshehri MM, Hoover JC, Yabroudi MA, Kachanathu SJ, Liu W. The effect of Tai Chi exercise on lipid profiles: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Altern Complement Med.* 2018;24(3):220-30.
74. Fikenzler K, Fikenzler S, Laufs U, Werner C. Effects of endurance training on serum lipids. *Vascul Pharmacol.* 2018;101:9-20.
75. Albarrati AM, Alghamdi MSM, Nazer RI, Alkorashy MM, Alshowier N, Gale N. Effectiveness of low to moderate physical exercise training on the level of low-density lipoproteins: A systematic review. *Biomed Res Int.* 2018;2018:5982980.
76. Cai M, Zou Z. Effect of aerobic exercise on blood lipid and glucose in obese or overweight adults: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Obes Res Clin Pract.* 2016;10(5):589-602.
77. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American College of cardiology/ American Heart Association task force on practice guidelines and the obesity society. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 1):102-38.
78. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, De Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: A report of the American College of cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 1):76-99.
79. Mansoor N, Vinknes KJ, Veierod MB, Retterstol K. Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2016;115(3):466-79.
80. Schwingshackl L, Hoffmann G. Comparison of effects of long-term low-fat vs. high-fat diets on blood lipid levels in overweight or obese patients: A systematic review and meta-analysis. *J Acad Nutr Diet.* 2013;113(12):1640-61.
81. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014.
82. Scherer G. Suitability of biomarkers of biological effects (BOBEs) for assessing the likelihood of reducing the tobacco related disease risk by new and innovative tobacco products: A literature review. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2018;94:203-33.
83. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: A meta-analysis. *Prev Med (Baltim).* 2003;37(4):283-90.
84. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-81.
85. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: Evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA.* 2016;316(19):2008-24.
86. Zhang X, Xing L, Jia X, Pang X, Xiang Q, Zhao X, et al. Comparative lipid-lowering/increasing efficacy of 7 statins in patients with dyslipidemia, cardiovascular diseases, or diabetes mellitus: Systematic review and network meta-analyses of 50 randomized controlled trials. *Cardiovasc Ther.* 2020;2020:3987065.
87. Djulbegovic B, Hozo I. Statins for primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2019;171(1):73-4.
88. Adams SP, Sekhon SS, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(3):CD008226.
89. Adams SP, Tsang M, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(3):CD008226.
90. Adams SP, Alaeilkhchi N, Wright JM. Pitavastatin for lowering lipids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6(6):CD012735.
91. Zhao Z, Du S, Shen S, Luo P, Ding S, Wang G, et al. Comparative efficacy and safety of lipid-lowering agents in patients with hypercholesterolemia: A frequentist network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(6):e14400.

92. Khan SU, Talluri S, Riaz H, Rahman H, Nasir F, Bin Riaz I, et al. A Bayesian network meta-analysis of PCSK9 inhibitors, statins and ezetimibe with or without statins for cardiovascular outcomes. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(8):844-53.
93. Choi HD, Chae SM. Comparison of efficacy and safety of combination therapy with statins and omega-3 fatty acids versus statin monotherapy in patients with dyslipidemia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(50):e13593.
94. Sabatine MS, Wiviott SD, Im K, Murphy SA, Giugliano RP. Efficacy and safety of further lowering of low-density lipoprotein cholesterol in patients starting with very low levels: A meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2018;3(9):823-8.
95. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL, Goldstein LB, et al.; American Heart Association Clinical Lipidology, Lipoprotein, Metabolism and Thrombosis Committee, a Joint Committee of the Council on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Statin safety and associated adverse events: A scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(2):e38-e81.
96. 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 Syst Rev.* 2018;11(11):CD012502.
97. Yu M, Liang C, Kong Q, Wang Y, Li M. Efficacy of combination therapy with ezetimibe and statins versus a double dose of statin monotherapy in participants with hypercholesterolemia: A meta-analysis of literature. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):1-7.
98. Shaya FT, Sing K, Milam R, Husain F, del Aguila MA, Patel MY. Lipid-lowering efficacy of ezetimibe in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: A systematic review and meta-analyses. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020;20(3):239-48.
99. Toyota T, Morimoto T, Yamashita Y, Shiomi H, Kato T, Makiyama T, et al. More- versus less-intensive lipid-lowering therapy: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019;12(8):1-13.
100. Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, Khera A, Kosinski AS, Kuvvin JT. Systematic Review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139:1144-61.
101. Lee J, Egomu U, Parihar H, Cooley M, Ling H. Effect of ezetimibe added to high-intensity statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol levels: A meta-analysis. *Cardiol Res.* 2021;12(2):98-108.
102. Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Pirro M, Banach M, Watts GF, Sirotri C, et al. Impact of ezetimibe on plasma lipoprotein(a) concentrations as monotherapy or in combination with statins: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2018;8(1):1-9.
103. Savarese G, De Ferrari GM, Rosano GMC, Perrone-Filardi P. Safety and efficacy of ezetimibe: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015;201:247-52.
104. Thomopoulos C, Skalis G, Michalopoulou H, Tsioulis C, Makris T. Effect of low-density lipoprotein cholesterol lowering by ezetimibe/simvastatin on outcome incidence: Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *Clin Cardiol.* 2015;38(12):763-9.
105. Wu H, Shang H, Wu J. Effect of ezetimibe on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine.* 2018;60(2):229-39.
106. Alder M, Bavishi A, Zump K, Peterson J, Stone NJ. A meta-analysis assessing additional LDL-C reduction from addition of a bile acid sequestrant to statin therapy. *Am J Med.* 2020;133(11):1322-7.
107. Mazidi M, Rezaie P, Karimi E, Kengne AP. The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and blood glucose concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2017;227:850-7.
108. Muñoz OM, Correa NF, Higuera A, García AA, Ruiz AJ. Efecto de las resinas secuestradoras de ácidos biliares en los desenlaces cardiovasculares y en los niveles séricos de lípidos. *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23(1):35-41.
109. Merchán A, Ruiz AJ, Campo R, Prada CE, Toro JM, Sánchez R, et al. Hipercolesterolemia familiar: Artículo de revisión. *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23:4-26.
110. Schmidt AF, Carter JPL, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD CJ. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10(10):CD011748.
111. Farmakis I, Doundoulakis I, Pagiantza A, Zafeiropoulos S, Antza C, Karvounis H, et al. Lipoprotein(a) reduction with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2021;773:397-407.
112. Benhuri B, Ueyama U, Takagi H, Briasoulis A, Kuno T. PCSK9 inhibitors and ezetimibe monotherapy in patients not receiving statins: A meta-analysis of randomized trials. *Curr Vasc Pharmacol.* 2021;19(4):390-7.
113. Cordero A, Rodríguez-Mañero M, Fácila L, Fernández-Olmo MR, Gómez-Martínez MJ, Valle A, et al. Prevention of myocardial infarction and stroke with PCSK9 inhibitors treatment: a metaanalysis of recent randomized clinical trials. *J Diabetes Metab Disord.* 2020;19(2):759-65.
114. Mu G, Xiang Q, Zhou S, Liu Z, Qi L, Jiang J, et al. Efficacy and safety of PCSK9 monoclonal antibodies in patients at high cardiovascular risk: An updated systematic review and meta-analysis of 32 randomized controlled trials. *Adv Ther.* 2020;37(4):1496-521.
115. Dicembrini I, Giannini S, Ragghianti B, Mannucci E, Monami M. Effects of PCSK9 inhibitors on LDL cholesterol, cardiovascular morbidity and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(9):1029-39.
116. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, Claessen BE, Camaj A, Kalkman DN, et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2019 Jul 3;ehz430. doi: 10.1093/eurheartj/ehz430. Online ahead of print.
117. Ferri N, Grego MF, Corsini A, Ruscica M. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9: An update on the cardiovascular outcome studies. *Eur Heart J Suppl.* 2020;22:E64-E67.
118. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22.
119. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-107.
120. Liu X, Men P, Wang Y, Zhai S, Zhao Z, Liu G. Efficacy and safety of lomitapide in hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017;17(4):299-309.
121. Fogacci F, Ferri N, Toth PP, Ruscica M, Corsini A, Cicero AFG. Efficacy and safety of Mipomersen: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Drugs.* 2019;79(7):751-66.
122. Panta R, Dahal K, Kunwar S. Efficacy and safety of Mipomersen in treatment of dyslipidemia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Lipidol.* 2015;9(2):217-25.
123. Li N, Li Q, Tian XQ, Qian HY, Yang YJ. Mipomersen is a promising therapy in the management of hypercholesterolemia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014;14(5):367-76.
124. Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, Liu M. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(10):CD009580.
125. Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Katsiki N, Reiner Ž, Banach M, Pirro M, et al. Effect of fenofibrate on plasma apolipoprotein C-III levels: A systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMJ Open.* 2018;8(11):1-9.
126. Blais JE, Tong GKY, Pathadka S, Mok M, Wong ICK, Chan EW. Comparative efficacy and safety of statin and fibrate monotherapy: A systematic review and meta-analysis of head-to-head randomized controlled trials. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246480.
127. Maki KC, Guyton JR, Orringer CE, Hamilton-Craig I, Alexander DD, Davidson MH. Triglyceride-lowering therapies reduce cardiovascular disease event risk in subjects with hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol.* 2016;10(4):905-14.
128. Choi HD, Shin WG, Lee JY, Kang BC. Safety and efficacy of fibrate-statin combination therapy compared to fibrate monotherapy in patients with dyslipidemia: A meta-analysis. *Vascul Pharmacol.* 2015;65:23-30.
129. Bhagavathula AS, Al Matrooshi NO, Clark CCT, Rahmani J. Bempedoic acid and ezetimibe for the treatment of hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis of randomized phase II/III trials. *Clin Drug Investig.* 2021;41(1):19-28.
130. Zhao X, Ma X, Luo X, Shi Z, Deng Z, Jin Y, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid alone or combining with other lipid-lowering therapies in hypercholesterolemic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2020;21(1):86.
131. Wang X, Zhang Y, Tan H, Wang P, Zha X, Chong W, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid for prevention of cardiovascular events and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):128.
132. Di Minno A, Lupoli R, Calcaterra I, Poggio P, Forte F, Spadarella G, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(15):e016262.
133. Catapano AL, Bays H, Banach M, Duell PB, Laufs U, Leiter LA, et al. Bempedoic acid efficacy and safety in high CVD risk patients treated with or without ezetimibe: Pooled analysis of 4 phase 3 clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(11):1987.
134. Cicero AFG, Fogacci F, Hernandez AV, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group and the International Lipid Expert Panel (ILEP). Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2020;17(7):e1003121.
135. Wang Y, Wang J, Wang S. Comparative effectiveness of inclisiran 100, 300, and 500 mg in a population with hyperlipidemia: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2018;18(4):271-82.
136. Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, Shah R. Meta-Analysis of inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2020;134:69-73.
137. Cordero A, Santos-Gallego CG, Fácila L, Rodríguez-Mañero M, Bortomeu-González V, Castellano JM, et al. Estimation of the major cardiovascular events prevention with Inclisiran. *Atherosclerosis.* 2020;313:76-80.

138. Fogacci F, Norata GD, Toth PP, Arca M, Cicero AFG. Efficacy and safety of Volanesorsen (ISIS 304801): the evidence from phase 2 and 3 clinical trials. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22(5):18.
139. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015;385(9976):1397-405.
140. Taghizadeh E, Esfehiani RJ, Sahebkar A, Parizadeh SM, Rostami D, Mirinezhad M, et al. Familial combined hyperlipidemia: An overview of the underlying molecular mechanisms and therapeutic strategies. *IUBMB Life.* 2019;71(9):1221-9.
141. Lekuona Goya I, Morillas Bueno M. Tratamiento de las dislipemias en situaciones especiales. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2012;12(Suppl.3):26-32.
142. Molina-de Salazar DI, Villar-Moya R, Villar-Henriquez M, Murillo-Aranguren MC. Hipertrigliceridemia grave y síndrome de quilomicronemia familiar: una revisión de la literatura reciente. *Rev Colomb Cardiol.* 2021;28(3):274-83.
143. Coca A, Agabiti-Rosei E, Cifkova R, Manolis AJ, Redón J, Mancia G. The polypill in cardiovascular prevention: Evidence, limitations and perspective-position paper of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2017;35(8):1546-53.
144. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb* 1994;14:840-46.
145. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.

Anexo

Anexo A. Documento de alcances de la guía de práctica clínica

Título de la guía de práctica clínica

Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Título abreviado

Guía de práctica clínica nacional en dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Antecedentes

- La Sociedad Mexicana de Cardiología en colaboración con la Asociación Nacional de Cardiólogos de México, A.C., Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis, A.C., Sociedad Mexicana de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular, A.C., Colegio Nacional de Medicina Geriátrica, A.C., Sociedad Mexicana de Endocrinología y Nutrición, A.C., Comité Normativo Nacional de Medicina General, A.C., Academia Mexicana de Neurología, A.C., Instituto Mexicano de Investigaciones Nefrológicas, A.C., Colegio de Medicina Interna de México, A.C., y el Colegio Mexicano de Nutrición Clínica y Terapia Nutricional, A.C. con apoyo metodológico de la agencia *Ibero American Agency for Development and Assessment of Health Technologies* llevarán a cabo el desarrollo de una guía de práctica clínica que cumple con los más altos estándares internacionales sobre el tratamiento de las dislipidemias, para apoyar a los

especialistas en su toma de decisiones clínicas y brindar recomendaciones puntuales sobre los distintos tópicos a este respecto.

- Esta guía de práctica clínica cumple con estándares bien validados publicados por distintas instituciones internacionales, como el Instituto de Medicina (IOM), el Instituto de Excelencia Clínica (NICE), la Red Colegiada para el Desarrollo de Guías de Escocia (SIGN) y la Red Internacional de Guías (G-I-N).
- Se llevará también una estrategia de promoción, disseminación e implementación de las recomendaciones contenidas en esta guía de práctica clínica para apoyar a los distintos tomadores de decisión, tanto elaboradores de políticas en salud, administrativos, médicos especialistas, así como otros profesionales de la salud, pacientes y sus cuidadores para lograr elevar la calidad en la atención clínica en estos pacientes.

Justificación para el desarrollo de la guía de práctica clínica

- Un aumento anómalo de las cifras de colesterol en sangre y de algunas fracciones lipídicas se han asociado a un aumento del riesgo de cardiovascular. Se ha calculado un riesgo del 38.7% de tener o morir por enfermedad cardiovascular en hombres de 50 años con cifras < 180 mg/d. Sin embargo, el riesgo aumenta de manera sensible (64.6%) si estos se elevan por encima de 240 mg/d. En mujeres, las probabilidades son del 19.4 y 48%, respectivamente. En nuestro país, los niveles aumentados de colesterol en sangre se han asociado a IAM, isquemia miocárdica silente y otras enfermedades cardiovasculares.

- La prevalencia de cifras de colesterol elevadas es un problema de salud pública en nuestro país. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) reportó una prevalencia del 43.6% de colesterol ≥ 200 mg/dl. Respecto a los triglicéridos, la misma encuesta reportó cifras superiores a ≥ 150 mg/dl en el 31.5% de la población incluida.
- Mientras que en países desarrollados se ha observado una tendencia a la disminución de la prevalencia de estas dislipidemias, en nuestro país sucede algo distinto y los niveles de colesterol tienden a aumentar en la población.
- Esta problemática se traduce en la necesidad apremiante de desarrollar documentos basados en la evidencia científica más actual que contengan recomendaciones clínicas que apoyen a los médicos y pacientes en sus decisiones clínicas.

Población

Población incluida

- Pacientes adultos con cifras inadecuadas de lípidos en sangre (colesterol, triglicéridos, etc).
- Pacientes con dislipidemias primarias y secundarias.

Población excluida

- Pacientes menores de edad.

Escenarios clínicos en donde se aplicarán las recomendaciones de la guía de práctica clínica

Primero, segundo y tercer nivel de atención.

Procesos clínicos que serán considerados en la guía de práctica clínica

Diagnóstico

- Diagnóstico y metas internacionales.
- Evaluación de riesgo cardiovascular.

Tratamiento

- Modificaciones del estilo de vida.
- Tratamiento farmacológico.

Intervenciones y tratamientos que serán considerados

- Diagnóstico:
 - Metas internacionales.
 - Evaluación del riesgo cardiovascular.
- Tratamiento
 - Modificaciones del estilo de vida:
 - § Actividad física.
 - § Dieta.
 - § Cesación de tabaquismo.
 - § Consumo de alcohol.
 - § Suplementos nutricionales.
 - Tratamiento farmacológico:
 - § Estatinas.
 - § Inhibidores de la absorción del colesterol.
 - § Secuestrantes o secuestradores de ácidos biliares.
 - § Inhibidores de la proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.
 - § Loperamida.
 - § Mipomersén.
 - § Fibratos.
 - § Ácidos grasos omega-3.
 - § Ácido bempedoico (inhibidor de la ATP-citrato liasa).
 - § Inclisirán.
 - § Volanesorsén.

Desenlaces clínicos que serán evaluados

DESENLACE

- Metas de tratamiento.
- Porcentaje de respuesta terapéutica en la concentración de lípidos en sangre:
 - Colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad.
 - Colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad.
 - Colesterol no vinculado a lipoproteínas de alta densidad.
 - Colesterol total.
 - Triglicéridos.
 - Apolipoproteína (Apo) B, ApoA1, lipoproteína a.
- Disminución del riesgo cardiovascular.
- Disminución de la mortalidad.
- Calidad de vida relacionada con la salud.
- Eventos adversos.
- Estudios de costo-efectividad.

Aportaciones clínicas que consideramos de relevancia en la guía de práctica clínica

El objetivo de esta guía de práctica clínica es cerrar la brecha entre el conocimiento científico que se genera continuamente en el diagnóstico y el tratamiento de las dislipidemias y de la repercusión de estas en el riesgo cardiovascular para brindar recomendaciones basadas en evidencia y mejorar la calidad de la atención de nuestros pacientes. Esperamos que esta guía de práctica clínica contribuya en lograr mejores desenlaces y de su calidad de vida en los pacientes con estos padecimientos.

Información adicional

Este es el primer borrador del documento de alcances de la guía de práctica clínica para ser revisado por el grupo *core* de desarrollo.

Grupo de desarrollo *core* de la guía de práctica clínica

Dr. Abel Alberto Pavía López, FACC - *Chairman*
Dr. Marco Antonio Alcocer Gamba, MD - *Chairman*
Dr. José Luis Mayorga Butrón, MSc - Coordinador metodológico
Grupo multidisciplinario de expertos clínicos:
Dra. Edith D. Ruiz Gastellum
Dra. Roopa Pravin Mehta
Dr. Filiberto Alejo Díaz Aragón
Dr. Jorge Antonio Aldrete Velasco
Dra. Nitzia López Juárez
Dra. Ivette Cruz Bautista
Dr. Adolfo Chávez Negrete
Dr. Nikos Chisto Secchi-Nicolás
Dr. Francisco Javier Guerrero Martínez
Dr. Jorge Cossio Aranda
Dra. Victoria Mendoza Zubieta
Dr. Guillermo Fanghanel Salmón
Dra. Martha Valdivia Proa
Dr. Luis Olmos Domínguez
Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas

Dr. Luis Dávila Maldonado
Dr. Armando Vázquez Rangel
Dra. Vanina Pavía Aubry
Dr. Carlos Arturo Hinojosa-Becerril
Dr. Juan Carlos Anda Garay
Dr. Manuel Odín de los Ríos Ibarra
Dra. Ana Cecilia Berni Betancourt
Dr. Julio López Cuellar
Dr. Diego Araiza Garaygordobil
Dra. Gabriela Borrayo Sánchez
Dra. Mónica Tapia Hernández
Dra. Claudia Vanessa Cano Nigenda
Dr. Arturo Guerra López
Dr. Josué Elías López
Dra. Romina Rivera Reyes
L.N. Tania Palafox Álvarez
Dr. Marco Antonio Figueroa Morales
Dra. Bertha Beatriz Montañón Velázquez
Dra. Liliana Velasco Hidalgo
Dra. Ana Luisa Rodríguez Lozano
Dra. Claudia Pimentel Hernández
Dra. María Mónica Baquero Hoyos
Dr. Felipe Romero Moreno
Lic. Mario Rodríguez Vega

Tiempos de entrega SCOPE

- Documento SCOPE para revisión del grupo *core*: abril 2021.
- Documento SCOPE aprobada por el grupo *core*: abril 2021.
- Documento SCOPE versión final: mayo 2021.

Versión final revisada y aprobada:

Marco Antonio Alcocer, MD
Presidente de la Sociedad Mexicana de Cardiología
Co-Chairman de la guía de práctica clínica

Abel Pavía, MD
Sociedad Mexicana de Cardiología
Chairman de la guía de práctica clínica

Anexo B. Base de datos de preguntas clínicas

Preguntas clínicas estructuradas						
Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica						
	Enfermedad	Área	Población	Intervención	SR	Pregunta clínica estructurada
1	Dislipidemias	Definición	Pacientes con cifras alteradas de lípidos	Definición		¿Cuál es la definición de dislipidemia primaria y secundaria y enfermedad cardiovascular aterosclerótica?
2	Dislipidemias	Diagnóstico	Pacientes con cifras alteradas de lípidos	Evaluación del RCV		¿Cuál es la utilidad diagnóstica de las distintas escalas clinimétricas para el cálculo del RCV?
3	Dislipidemias	Diagnóstico	Pacientes con cifras alteradas de lípidos	Evaluación del RCV		¿Cuál es la utilidad diagnóstica de las distintas pruebas de laboratorio para medir las diferentes fracciones lipídicas?
4	Dislipidemias	Diagnóstico	Pacientes con cifras alteradas de lípidos	Evaluación del RCV		¿Cuál es la utilidad diagnóstica de las distintas pruebas de gabinete para completar la evaluación del RCV?
5	Dislipidemias	Diagnóstico	Pacientes con cifras alteradas de lípidos	Evaluación del RCV		¿Cuál es la estratificación del RCV?
6	Dislipidemias	Desenlaces	Pacientes con cifras alteradas de lípidos	Metas del tratamiento		¿Cuáles son las metas en el tratamiento respecto a los valores de LDL, ApoB y no-HDL de la dislipidemia?
7	Dislipidemias	Tratamiento	Pacientes con cifras alteradas de lípidos	Modificaciones al estilo de vida Dieta		¿Cuál es la eficacia y seguridad de las distintas intervenciones en la dieta para lograr una disminución significativa de los lípidos séricos?
8	Dislipidemias	Tratamiento	Pacientes con cifras alteradas de lípidos	Modificaciones al estilo de vida Ejercicio		¿Cuál es la eficacia y la seguridad de las distintas rutinas de ejercicio para lograr una disminución significativa de los lípidos séricos?
9	Dislipidemias	Tratamiento	Pacientes con cifras alteradas de lípidos	Modificaciones al estilo de vida Control de peso		¿Cuál es la eficacia y seguridad de las distintas intervenciones para disminuir el peso corporal para lograr una disminución significativa de los lípidos séricos?
10	Dislipidemias	Tratamiento	Pacientes con cifras alteradas de lípidos	Modificaciones al estilo de vida Cesación de hábito tabáquico		¿Cuál es la eficacia y seguridad de las distintas intervenciones para cesar la exposición a humo del tabaco para lograr una disminución significativa en el RCV global?
11	Dislipidemias	Tratamiento	Pacientes con cifras alteradas de lípidos	Estatinas		¿Cuál es la eficacia y seguridad de las estatinas para lograr una disminución significativa de los lípidos séricos u otros desenlaces?
12	Dislipidemias	Tratamiento	Pacientes con cifras alteradas de lípidos	Inhibidores de la absorción del colesterol		¿Cuál es la eficacia y seguridad de los inhibidores de la absorción del colesterol para lograr una disminución significativa de los lípidos séricos u otros desenlaces?
13	Dislipidemias	Tratamiento	Pacientes con cifras alteradas de lípidos	Secuestrantes o secuestradores de ácidos biliares		¿Cuál es la eficacia y seguridad de los secuestrantes o secuestradores de ácidos biliares para lograr una disminución significativa de los lípidos séricos u otros desenlaces?

(Continúa)

Anexo B. Base de datos de preguntas clínicas (*Continuación*)

Preguntas clínicas estructuradas						
Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica						
	Enfermedad	Área	Población	Intervención	SR	Pregunta clínica estructurada
14	Dislipidemias	Tratamiento	Pacientes con cifras alteradas de lípidos	Inhibidor de la proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9)		¿Cuál es la eficacia y seguridad de los inhibidores de la PCSK9 para lograr una disminución significativa de los lípidos séricos u otros desenlaces?
15	Dislipidemias	Tratamiento	Pacientes con cifras alteradas de lípidos	Lomitapida		¿Cuál es la eficacia y seguridad de la lomitapida para lograr una disminución significativa de los lípidos séricos u otros desenlaces?
16	Dislipidemias	Tratamiento	Pacientes con cifras alteradas de lípidos	Mipomersén		¿Cuál es la eficacia y seguridad del mipomersén para lograr una disminución significativa de los lípidos séricos u otros desenlaces?
17	Dislipidemias	Tratamiento	Pacientes con cifras alteradas de lípidos	Fibratos		¿Cuál es la eficacia y seguridad de los fibratos para lograr una disminución significativa de los lípidos séricos u otros desenlaces?
18	Dislipidemias	Tratamiento	Pacientes con cifras alteradas de lípidos	Ácido bempedoico (inhibidor de la ATP-citrato liasa)		¿Cuál es la eficacia y seguridad del ácido bempedoico para lograr una disminución significativa de los lípidos séricos u otros desenlaces?
19	Dislipidemias	Tratamiento	Pacientes con cifras alteradas de lípidos	Inclisiran		¿Cuál es la eficacia y seguridad del inclisiran para lograr una disminución significativa de los lípidos séricos u otros desenlaces?
20	Dislipidemias	Tratamiento	Pacientes con cifras alteradas de lípidos	Volanesorsén		¿Cuál es la eficacia y seguridad del volanesorsén para lograr una disminución significativa de los lípidos séricos u otros desenlaces?
21	Dislipidemias	Tratamiento	Pacientes para prevención secundaria (riesgo cardiovascular alto y muy alto)			¿Cuál es la eficacia y seguridad de las distintas alternativas farmacológicas para el manejo de prevención secundaria (pacientes de alto y muy alto RCV)?
22	Hipertrigliceridemia	Tratamiento	Pacientes con hipertrigliceridemia			¿Cuál es la eficacia y seguridad de las distintas alternativas farmacológicas para el manejo de la hipertrigliceridemia?
23	Dislipidemias familiares	Tratamiento	Pacientes con cifras alteradas de lípidos por causas genéticas			¿Cuál es la eficacia y seguridad de las distintas alternativas farmacológicas para lograr una disminución significativa de los lípidos séricos u otros desenlaces en pacientes con dislipidemias familiares?
24	ECV	Tratamiento	Pacientes con cifras alteradas de lípidos por causas genéticas			

ECV: enfermedad cardiovascular; RCV: riesgo cardiovascular; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; ApoB: apolipoproteína B; PCSK9: proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.