

# Nuevas Guías para el tratamiento de los aumentos de colesterol

## Riesgos versus metas

Drs. Eduardo Morales Briceño, Harry Acquatella

### RESUMEN

*El colesterol elevado es uno de los factores de riesgo cardiovascular modificable más importante junto con las modificaciones del estilo de vida. Los tratamientos farmacológicos han demostrado reducir la incidencia de la enfermedad cardiovascular y la mortalidad relacionada. El riesgo de enfermedad cardiovascular se incrementa a mayores cifras de LDL-colesterol, y a mayor número de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.*

*En la presente revisión de la “Hipótesis Lipídica”, se presentan las nuevas Guías de Tratamiento propuestas en conjunto por el American College of Cardiology, el American Heart Association, y el Instituto Nacional Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI) en el año 2013. Sustituyen la práctica de las viejas Guías del ATP III de tratar los lípidos (LDL-C y NO HDL-C) por medio de metas específicas numéricas. En su lugar se estima el riesgo de eventos a 10 años. El tratamiento con estatinas es en especial de beneficio efectivo máximo en pacientes con riesgo aumentado moderado a severo con tasas estimadas de eventos adversos cardiovasculares de 7,5 % o más a 10 años de seguimiento. Las estatinas permanecen como la piedra angular en el tratamiento del colesterol por sus beneficios probados y su costo-efectividad.*

*Adicionalmente trabajos recientes para reducir niveles altos de LDL-C con medicación NO estatinas también reducen el riesgo de la enfermedad aterosclerótica cardiovascular en proporción a la reducción del LDL-C. El Ezetimibe en menor grado, y recientemente los inhibidores de la proteína convertasa subtilisin/kexin tipo 9 (PCSK9), son anticuerpos monoclonales inyectables, los cuales en conjunto con la dieta y con estatinas, pueden disminuir adicionalmente el LDL-C a niveles de 50 %-80 %, para obtener reducciones significativa de eventos en poblaciones especiales.*

**Palabras clave:** Riesgo cardiovascular. Hipótesis lipídica. Enfermedad coronaria. LDL colesterol, DHL colesterol. Estatinas. Ezetimibe

### SUMMARY

*Elevated blood cholesterol is one of the most important modifiable cardiovascular risk factors, in addition with health style modifications and medical therapies proven to reduce both cardiovascular disease incidence and related mortality. The risk for heart disease goes up as the LDL-cholesterol rises and the number of heart disease risk factors increase.*

*Since the “Lipid Hypothesis”, the present review presents the new 2013 Guideline from the American College of Cardiology, the American Heart Association in conjunction with the National Heart, Lung, Blood Institute (ACC/AHA/NHLBI). The newer approach was to shift away from the practice of treating lipids targets to specific goals (LDL-C and NON HDL-C). Instead the guidelines recommended moderate to high intensity statin therapy for groups of patients most likely to achieve maximal benefit based on their increased risk of 7.5 % or more at 10 years follow-up. Statins remains the cornerstone of treatment because of their proven benefits and cost-effectiveness.*

*In addition reducing LDL-C levels with NON statins medication will reduce the risk of atherosclerotic heart disease in proportion to the decrease of LDL-C level. Ezetimibe in less degree, and recently more effective the Protein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 inhibitors (PCSK9) injectable monoclonal antibodies used in addition to diet and statin therapy could reduce the LDL-C levels to 50 %-80 % with a significant decrease in cardiovascular disease events in special population of patients.*

**Key words:** Cardiovascular risk. Lipid hypothesis. Coronary disease. LDL cholesterol, DHL cholesterol. Statins. Ezetimibe

**Correspondencia:**

eduardomoralesb@gmail.com, hacquatella@gmail.com

### Conflictos de Interés

Los presentes autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés en el desarrollo de este trabajo.

### INTRODUCCIÓN

El colesterol elevado es uno de los factores de riesgo cardiovascular modificable más importantes junto con las modificaciones del estilo de vida. Los tratamientos farmacológicos han demostrado reducir la incidencia de la enfermedad cardiovascular y la mortalidad relacionada (1-4).

### Trabajos significativos

La relación predictiva entre los niveles de colesterol plasmático y el riesgo de enfermedad coronaria se ha demostrado en numerosos estudios observacionales y ensayos clínicos. El estudio *Framingham Heart Study* encontró una asociación positiva entre la incidencia de enfermedad coronaria y los niveles de colesterol total en mujeres con edades entre 35 y 94 años, y en hombres entre 35 y 64 años (5). Este estudio también identificó otros factores de riesgo mayores para enfermedad coronaria tales como la hipertensión, el fumar y los niveles elevados de glucosa.

También el estudio MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) demostró una correlación fuertemente positiva entre los niveles de colesterol sérico y las tasas de mortalidad por enfermedad coronaria (6).

El estudio *Bogalusa Heart Study* mostró que la extensión de las lesiones ateroscleróticas estaba asociada con el número de factores de riesgo en adultos jóvenes (7), así como el estudio *Cardiovascular Risk In Young Finns* y el estudio *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth* (8,9).

La “hipótesis lipídica” aparece con la evidencia que unía los trastornos de los lípidos séricos al riesgo de aterosclerosis. Se postula que la reducción del colesterol sérico, bien sea a través de la dieta y otras modificaciones del estilo

de vida, o en combinación con farmacoterapia reductora del colesterol, podría disminuir la incidencia de eventos coronarios.

Se ha establecido que las obstrucciones coronarias más severas por placas ateroscleróticas más peligrosas (susceptibles a ruptura) no son necesariamente las que provocan la mayoría de síndromes coronarios agudos, sino más bien lesiones menores de 70 % de estenosis (no obstructivas) las que se ulceran y se ocluyen por trombosis.

La reducción del LDL colesterol enlentece la progresión de la enfermedad coronaria en la mayoría de los pacientes e inducen una regresión de la lesión más intensa. Sin embargo, los efectos benéficos de la terapia lipídica se deben más a la estabilización de la placa, que a cambios en la severidad de la estenosis la cual son modestas y solo contribuyen con un 25 %-50 % en la reducción en eventos cardiovasculares mayores (10).

Un tratamiento efectivo transforma una placa inflamada friable en una placa estable, fibrótica, menos susceptible a la ulceración, ruptura y trombosis. El tratamiento hipolipemiante mejora la disfunción endotelial causada por la dislipidemia, y adicionalmente produce vasodilatación, efectos anti-inflamatorios y anti-trombóticos mejorando el pronóstico de los pacientes a largo plazo (10). Varios ensayos grandes, aleatorizados placebo-control de tratamiento con estatinas han mostrado reducciones en la morbi-mortalidad cardiovascular y la mortalidad total tanto en prevención primaria como secundaria.

Un meta-análisis de más de treinta ensayos usando dieta, drogas o cirugía para reducir el colesterol mostró que por cada 1 % de reducción de colesterol, la mortalidad total se reducía 1,1 % y la mortalidad cardiovascular se reducía 1,5 % (11-12).

Otros ensayos de angiografías seriadas por cambios de las lesiones ateroscleróticas de progresión o regresión, en respuesta a un tratamiento hipolipemiante agresivo o placebo, mostraron una reducción de 1 %-3 % por año en el diámetro de la estenosis en los pacientes tratados agresivamente versus los pacientes que recibieron placebo.

Por tanto a pesar de mejorías pequeñas en la

severidad de la lesión, la terapia hipolipemiente produce reducciones de 25 %-50 % en eventos cardiovasculares mayores debido a la estabilización de la placa (10).

Ensayos recientes aleatorios han mostrado grandes beneficios en el pronóstico cardiovascular a través de la reducción intensa del LDL. Así la Guía NCEP ATP III (13) recomienda el uso más intenso y extenso de los hipolipemiantes y particularmente las estatinas. Incluye el concepto “mientras más bajo mejor” para el pronóstico cardiovascular. Incluyó el beneficio de un LDL-C a 50-70 mg/dL, bien por debajo de la meta previamente recomendada del LDL-C de <100 mg/dL para pacientes de alto riesgo (14).

La evidencia directa que soporta la hipótesis de “mientras más bajo mejor” ha sido el estudio PROVE-IT (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Trial*). Incluyó 4 162 pacientes con síndrome coronario agudo aleatorizados a su ingreso al hospital en un grupo de tratamiento intensivo para disminuir el LDL con atorvastatina 80 mg/ día (media LDL-C 62 mg/dL) o en otro grupo un tratamiento estándar con pravastatina 40 mg/día (media LDL-C 95 mg/dL). A los dos años la atorvastatina fue más efectiva en reducir los objetivos primarios que incluyeron muerte, infarto al miocardio, angina inestable requiriendo hospitalización, revascularización después de 30 días, y ACV (22,4 % vs 26,3 % P=0,005) (15).

También el tratamiento intensivo para reducir el LDL ha mostrado prevenir y/o retardar la progresión de la aterosclerosis por un tratamiento moderado en el REVERSAL Trial (*Reversal of Atherosclerosis Compared to Moderate LDL Lowering*). En este estudio con atorvastatina 80 mg/día (en tratamiento LDL-C 79 mg/dL) la aterosclerosis no mostró progresión, versus pravastatina 40 mg/día (en tratamiento LDL-C 110 mg/dL) la cual mostro progresión (16). Similares resultados se obtuvieron con otros estudios posteriores extendiendo el uso más intensivo del tratamiento hipolipemiente, los cuales estimularon al NCEP ATP III a desarrollar una guía de puesta al día recomendando metas opcionales de descenso del LDL para pacientes con muy alto riesgo de enfermedad coronaria (LDL-C <70 mg/dL) o de moderado alto riesgo (LDL-C <100 mg/dL) (14).

Las guías NCEP establecieron una clasificación del colesterol total, LDL-C, no HDL-C y HDL-C como una guía a las metas terapéuticas (Cuadro 1) (14).

Cuadro 1

Clasificación de los niveles de lipoproteína de colesterol

<b>LDL-colesterol</b>	
< 100	— óptimo
100-129	— cercano a óptimo
130-159	— límite alto
160-169	— alto
≥ 190	— muy alto
<b>No HDL colesterol</b>	
< 130	— óptimo
130-159	— cercano a óptimo
160-169	— límite alto
190-220	— alto
≥ 220	— muy alto
<b>Colesterol total</b>	
< 200	— deseable
200-239	— límite alto
≥ 240	— alto
<b>HDL – colesterol</b>	
< 40	— bajo
≥ 60	— alto

Tomado de: National Cholesterol education program. Adult Treatment Panel III. JAMA. 2001;285:20486-2497.

El primer paso en la selección de la terapia para reducir el colesterol es evaluar el estado de riesgo de la persona. La evaluación de riesgo requiere la medición del LDL-C como parte del análisis de las lipoproteínas, y la identificación de las determinantes de riesgo acompañante, daño a órganos y enfermedad (Cuadro 2) (14).

Para pacientes sin enfermedad cardiovascular o enfermedad coronaria, la presencia de 2 o más factores de riesgo según el score de Framingham, mejora la evaluación del riesgo absoluto. Es recomendable estimar el score de Riesgo de Framingham electrónicamente (14) por medio del calculador de riesgo a 10 años utilizando la página web <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm>. Las metas para el tratamiento reductor del colesterol, mientras más alto el riesgo de los pacientes más intenso debe ser el tratamiento para reducir el riesgo (Cuadro 3) (14).

Cuadro 2

## Categorías de riesgo para enfermedad coronaria

**Categoría de riesgo****Riesgo muy alto:**

Infarto del miocardio reciente (Síndrome coronario agudo) o enfermedad coronaria + equivalentes de riesgo de enfermedad coronaria (o + múltiples factores de riesgo y/o síndrome metabólico)

**Riesgo alto:**

Enfermedad coronaria o equivalente de riesgo de enfermedad coronaria  
(Riesgo a 10 años para enfermedad coronaria > 20 %)

**Riesgo moderadamente alto:**

2+ factores de riesgo  
(Riesgo a 10 años para enfermedad coronaria 10 %-20 %)

**Riesgo moderado:**

2+ factores de riesgo  
(Riesgo a 10 años para enfermedad coronaria < 10 %)

**Riesgo bajo:**

0-1 factor de riesgo

**Leyenda:**

**Enfermedad coronaria:** Historia de IM, angina inestable, angina estable, procedimientos coronarios (PTCA, STENTS, CABG) o evidencia de isquemia clínica significativa

**Equivalentes de riesgo coronario:** Enfermedad arterial periférica, aneurisma de aorta abdominal, enfermedad carotídea (TIA o ACV de origen carotídeo o > 50% de obstrucción carotídea) diabetes y 2 + factores de riesgo con riesgo a 10 años > 20%.

**Factores de riesgo:** Fumar, HTA (>140/90 mmHg o medicación antihipertensiva. HDL-C Bajo (<40 mg/dL), historia familiar de enfermedad coronaria prematura (familiares en primer grado hombres – 55 años mujeres – 65 años y edad (hombres ≥ 45 años, mujeres ≥ 55 años).

**Síndrome metabólico:** 3 o + factores de riesgo: obesidad abdominal (circunferencia abdominal ≥ 102 cm hombres y ≥ 88 cm en mujeres). Triglicéridos elevados (≥150 mg/dL), HDL-C Bajo (< 40 mg/dL hombres y < 50 mg/dL mujeres). Presión arterial elevada (≥ 130 mmHg PAS y ≥ 85 mmHg PAD), glucosa plasmática ≥100 mg/dL o tratamiento con drogas por alguna de estas condiciones.

Tomado de: National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III. JAMA 2001; 285:2486-2497.

Cuadro 3

## Categorías de riesgo que modifican las metas del LDL - colesterol

Categoría de riesgo	Meta de LDL-C (mg/dL)	Meta de NO HDL-C (mg/dL)
Muy alto riesgo	<70 <sup>a</sup>	<100 <sup>a</sup>
Alto riesgo	<100 <sup>b</sup>	<130 <sup>a</sup>
Riesgo moderado alto	<130 <sup>c</sup> (opcional <100 <sup>d</sup> )	<160 <sup>c</sup> (opcional <130 <sup>d</sup> )
Riesgo moderado	<130 <sup>c</sup>	<160 <sup>c</sup>
Riesgo bajo	<160 <sup>f</sup>	<190 <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Nivel de evidencia B

<sup>b</sup> Nivel de evidencia A

<sup>c</sup> Nivel de evidencia A

<sup>d</sup> Nivel de evidencia B

<sup>e</sup> Nivel de evidencia A

<sup>f</sup> Nivel de evidencia B

Tomado de: National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III. JAMA. 2001;285:20486-2497.

**Guía ACC/AHA 2013**

La última guía del ACC/AHA 2013 para el tratamiento del colesterol hizo varios cambios importantes a las viejas guías del ATP III. Los tres más importantes fueron:

1) El uso de un grupo de ecuaciones por cohorte como la herramienta preferida para la evaluación de riesgo, 2) Considerar el uso de estatinas en prevención primaria (previa discusión médico-paciente) en aquellos sujetos con un riesgo absoluto de 7,5 % o más de desarrollo a 10 años de enfermedad aterosclerótica cardiovascular, y 3) La eliminación de las cifras-metas en el tratamiento del colesterol (17).

Al comparar las guías con las más importantes a nivel internacional, se observó una falta de consenso sobre la aproximación óptima a la evaluación del riesgo, los umbrales de tratamiento, o el uso de metas de colesterol en estas guías. Como resultado el tratamiento hipolipemiante para prevención primaria de un individuo varía de acuerdo a la guía escogida (18).

Estas guías fueron desarrolladas usando solo ensayos de alta calidad, aleatorizados, controlados, y meta-análisis, centradas en el uso de las estatinas (19). No se diseñaron para tratar las metas específicas de LDL-C. Sin

embargo, por análisis secundario y los datos epidemiológicos si mostraron una relación lineal entre los niveles de LDL-C y los eventos de enfermedad aterosclerótica cardiovascular (4). Un estudio reciente estratificado del análisis del score de una gran cohorte de adultos que tomaron estatinas mostró que la intensidad de su uso no fue un predictor significativo de eventos cardiovasculares mayores, pero sí fue predictor la reducción de los niveles de LDL-C (19-20).

Estos hallazgos apoyan la visión de que los niveles de LDL-C son importantes, y que otras estrategias merecen mayor investigación en estudios aleatorizados y controlados.

Las guías del ACC/AHA 2013 se alejaron de la práctica de tratar los lípidos por una meta específica numérica como el LDL-C y NO HDL-C. En vez de ello recomendaron tratamiento con estatinas de moderada a alta intensidad para 4 grupos de pacientes que probablemente alcanzarían el máximo beneficio neto basado en su riesgo aumentado (17). Estos grupos que se beneficiarían de las estatinas han sido identificados basado en el análisis riguroso de la data obtenida en ensayos controlados, aleatorizados, para prevención primaria de enfermedad aterosclerótica cardiovascular son los grupos 2, 3 y 4. Para prevención secundaria es el grupo 1 (Cuadro 4) (19).

Cuadro 4

Guías del ACC/AHA 2013

Grupo 1	Grupo 2
ECA sintomática CC, ACV y arteriopatía periférica, todos de presunto origen ateroesclerótico.	C-LDL ≥ 190 mg/dL (~5 mmol/dL)
Grupo 3	Grupo 4
Diabetes mellitus +40-75 años de edad +C-LDL 70 años 189 mg/dL (≈ 1,8 a 5 mmol/L)	Riesgo de ECA ≥ 7,5 % Sin diabetes +40 a 75 años de edad +C-LDL 70 años a 189 mg/dL (≈ 1,8 a 5 mmol/L)

Tomado de: Stone NJ, et al. J Am Coll Cardiol 2014;63(25 pt B):3024-3025. J Am Coll Cardiol 2014;63(25 pt B9 2889-2934). J Am Coll Cardiol 2015;66(24):2812.

Es bien conocido que las estatinas son unos agentes farmacológicos poderosos bien estudiados que reducen el LDL-C (4), sin embargo, data reciente emergente sugiere que reduciendo el LDL-C con medicación que NO son estatinas, se reduce también el riesgo de la enfermedad aterosclerótica cardiovascular en proporción a la reducción del LDL-C, como se demostró con el Ezetimibe en el ensayo IMPROVE-IT (21). El Ezetimibe al igual que las estatinas tiene efectos pleiotrópicos, produciendo también una disminución de los marcadores inflamatorios (22). La combinación de Ezetimibe con estatinas reduce la absorción del colesterol del tracto gastrointestinal, disminuyendo así el LDL-C aproximadamente un 24 %. La combinación de Simvastatina con Ezetimibe resultó en una reducción significativa de eventos cardiovasculares mayor que con la monoterapia con estatinas (19,21).

El efecto reductor del Ezetimibe ha sido menor en comparación con la introducción reciente de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisin-Kexin tipo 9 (PCSK9). Estos son anticuerpos monoclonales inyectables que pueden disminuir el LDL-C a niveles de 50 %-80 % (23-26). El análisis post hoc de los ensayos de estos inhibidores de PCSK9 han mostrado una reducción adicional en eventos cardiovasculares de 48 %-53 % (26-28). Estos nuevos agentes (Evolocumab y Alirocumab) se usan en adición a la dieta en una terapia con estatinas en adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, o en pacientes con una enfermedad aterosclerótica cardiovascular que requieren una reducción mayor del LDL-C (19). Asimismo el Evolocumab también fue aprobado para el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica (19).

El ACC Task Force Expert Consensus Decision Pathway (ECCP) 2016 publica recientemente una puesta al día, en el que se reintroducen metas lipídicas opcionales como una ayuda con la decisión de iniciar NO estatinas en pacientes quienes están tomando terapia con estatinas o quienes son intolerantes a dosis apropiadas de ellas (Cuadro 5) (28).

El ECCP también discute contra del uso de la niacina en la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Recientes

ensayos aleatorizados, controlados han estudiado los efectos de la niacina en combinación con estatina, y no mostraron reducción del riesgo de la enfermedad cardiovascular pero sí mostraron un aumento potencial en eventos adversos; por lo tanto no ha sido aprobada para la reducción de riesgo, al igual que los fibratos, aunque ambos han demostrado beneficios cardiovasculares como terapia sola, en poblaciones específicas de pacientes (29,30).

Las perspectivas en la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica están cambiando rápidamente, a tal punto que la Task Force de los Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF) emitió su propia guía para el uso de estatinas en prevención primaria. Se inicia la terapia con estatinas de baja a moderada intensidad en adultos de 40 a 75 años de edad, sin una historia de enfermedad cardiovascular, en quienes tienen uno o más factores de riesgo cardiovascular y un score de riesgo cardiovascular a 10 años de 10 % o más (recomendación B), así como también selectivamente en aquellos con riesgo cardiovascular de 7,5 % a 10 % (recomendación C). La USPSTF no encontró evidencia para recomendar o no el uso de estatinas para prevención primaria en pacientes mayores de 75 años (31).

Debemos enfatizar que las estatinas permanecerán como la piedra angular en el tratamiento del colesterol por sus beneficios probados y su costo-efectividad.

En la actualidad, la manera de abordar el tratamiento del colesterol excepto en fenotipos extremos, la decisión es la reducción de riesgo no los niveles del colesterol. Basados en la evidencia, las drogas hipolipemiantes parecen reducir el riesgo, aún si el LDL-C inicial del paciente es bajo. Se podrían escoger las dos diferentes estrategias, y ambas serían correctas basadas en las preferencias de cada quien. Lo más importante es que los médicos no deberían indicar los tratamientos sin ayudar a informar en la elección a los pacientes (32).

En primer lugar se debe orientar al paciente sobre los riesgos de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, y determinar su riesgo basado en eventos previos, el calculador de riesgo o el score de calcio coronario. Recomendar un estilo de vida saludable, en particular cesación

NUEVAS GUÍAS PARA EL TRATAMIENTO DE LOS AUMENTOS DE COLESTEROL

Cuadro 5

Metas lipídicas opcionales y terapias NO estatinas sugerida en grupos selectos de pacientes de acuerdo con la ACC Expert Consensus Decision Pathway de 2016

Grupo de pacientes	Metas lipídicas opcionales	Primera línea	Terapias NO estatinas a considerar Segunda línea
Prevencción secundaria EACV sin comorbilidades.	≥ 50% de reducción LDL-C y/o LDL-C <100 mg/dL (2,59 mmol/L)	Ezetimibe	Inhibidor PCSK9
EACV con comorbilidades	≥ 50% de reducción de LDL-C y/o LDL-C <70 mg/dL (1,81 mmol/L) y/o NO HDL-C <100 mg/dL (2,59 mmol/L) para pacientes con diabetes mellitus.	Ezetimibe	Inhibidor PCSK9
EACV y LDL-C basal ≥ 190 mg/dL (4,92 mmol/L) no debido a causas secundarias	≥ 50 % de reducción de LDL-C y/o LDL-C < 70 mg/dL	Ezetimibe; Secuestrantes de ácidos biliares (si los triglicéridos < 300 mg/dL [3,4 mmol/L])	Inhibidor PCSK9 si todavía por encima de la meta, refiera al lipidólogo clínico
Prevencción primaria No EACV LDL-C basal ≥ 190 mg/dL no debido a causas secundarias; no factores de riesgo o comorbilidades	≥ 50 % de reducción de LDL-C y/o LDL-C < 130 mg/dL (3,37 mmol/L)	Ezetimibe; Secuestrantes de ácidos biliares (si triglicéridos < 300 mg/dL)	Inhibidor PCSK9 si todavía por encima de la meta, refiera al lipidólogo clínico
No EACV LDL-C basal ≥ 190 mg/dL no debido a causas secundarias; factores de riesgo o comorbilidades presentes	≥ 50 % reducción de LDL-C y/o LDL-C < 100 mg/dL	Ezetimibe; Secuestrantes de ácidos biliares (si triglicérido s < 300 mg/dL)	Inhibidor PCSK9 si todavía por encima de la meta, refiera al lipidólogo clínico
40 a 75 años de edad; no EACV; diabetes; LDL-C basal 70 a 189 mg/dL (1,81 a 4,90 mmol/L)	≥ 50% de reducción de LDL-C y/o LDL-C < 100 mg/dL y/o NO HDL-C < 130 mg/dL	Ezetimibe	Secuestrantes de ácidos biliares (si triglicéridos < 300 mg/dL)
40 a 75 años de edad; no EACV; no diabetes; LDL-C basal 70 a 189 mg/dL; EACV riesgo ≥ 7,5 % sin marcadores de alto riesgo.	30 % a < 50 % reducción del LDL-C y/o LDL-C <100 mg/dL	Ezetimibe	Secuestrantes de ácidos biliares (si triglicéridos < 300 mg/dL)
40 a 75 años de edad; no EACV; no diabetes; LDL-C basal 70 a 189 mg/dL; EACV riesgo ≥ 7,5 % con marcadores de alto riesgo.	≥ 50 % reducción de LDL-C y/o LDL-C < 100 mg/dL	Ezetimibe	Secuestrantes de ácidos biliares (si triglicéridos < 300 mg/dL)

EACV: Enfermedad aterosclerótica cardiovascular

Tomado de: Wójcik, C. American family Physician. 2017;95(2):67-69.

tabáquica, dieta saludable, actividad física regular y mantener un peso óptimo. También discutir los riesgos y beneficios, así como los costos de la terapia lipídica basada en evidencia. Para los individuos con alto riesgo, incluyendo aquellos que hayan experimentado algún evento cardiovascular el tratamiento con altas dosis de estatinas de alta intensidad (atorvastatina 80 mg/día, rosuvastatina 40 mg/día) pueden reducir el riesgo con mínimos efectos adversos y costo. Para individuos de bajo riesgo, el tratamiento con estatinas aporta un beneficio pequeño, pero muchos encuentran que los beneficios sobrepasan los riesgos. En este caso, es prudente iniciar con bajas dosis de estatinas (atorvastatina 20 mg/día) y aumentar de acuerdo a la preferencia del paciente. Para aquellos pacientes con un evento previo y desean una mayor reducción de riesgo, el tratamiento con NO estatinas puede ser considerado usando Ezetimibe primero y luego posiblemente Evolocumab. Para aquellos quienes tienen una intolerancia ligera o moderada a las estatinas, otra estatina debería probarse antes de progresar al tratamiento con NO estatinas. Para aquellos con una severa reacción, el uso de NO estatinas sería preferible. El perfil lipídico es una herramienta para evaluar la adherencia al tratamiento de acuerdo con los pacientes, así como la evolución con el tratamiento indicado (32)

**Cálculo de la Estimación Plus del Riesgo de Enfermedad Arterioesclerótica a 10 años (ASCVD plus) idealmente a ser usado en prevención primaria en sujetos sin ASCVD y con LDL menor de 190 mg % (4,921 mmol/dL) incluye**

a) Edad (Debe estar entre 40 a 79 años), b) Sexo, c) Raza (blanco, afro-americano, otro), d) colesterol total (mg/dL), e) HDL (mg/dL), f) LDL (mg/dL), g) Presión arterial sistólica (90 a 200 mmHg), h) Historia de diabetes (si, no), i) En tratamiento hipertensivo (si, no), j) Fumador (si, no, previo), k) Recibe estatinas (si, no), l) Recibe aspirina (si, no).

**Ejemplo:** 50 años, hombre, blanco, colesterol 250, HDL 55, LDL, 140, presión sistólica 125, no diabetes, no antihipertensivo, no fumador, sin estatinas ni aspirina. Tiene un riesgo a 10 años de evento de 4,1 %, la indicación de estatinas es dudosa. En cambio el mismo paciente con los

mismo valores pero con hipertensión sistólica de 170 mmHg, diabético, sin tratamiento antihipertensivo, fumador, tiene un riesgo de evento a 10 años de 27,1 %, muy elevado ¡! Tiene formal indicación de estatinas además de la corrección de los otros factores de riesgo

### Conclusiones

Numerosos estudios de alta calidad, aleatorizados, incluyendo gran número de sujetos con aumentos de LDL-colesterol, han mostrado que su reducción por medio de las estatinas previenen significativamente futuros eventos cardiovasculares y coronarios.

La Guía de la AHA/ACC 2013 elaboró ecuaciones de acuerdo a cohortes de pacientes con el objetivo de estimar el riesgo de eventos adversos a 10 años. Se considera riesgo alto una tasa de eventos de 7,5 % o más a 10 años y sugiere uso de estatinas. En personas con riesgos menores de 7,5 % a 10 años el efecto beneficioso de uso de estatinas es menor.

La combinación de Ezetimibe con estatinas puede aumentar la reducción de los niveles anormales de colesterol y LDL-C.

En pacientes de alto riesgo en los cuales la disminución de LDL-colesterol por el uso de estatinas no ha sido óptima, la introducción reciente de anticuerpos monoclonales inyectables (PCSK9) es un nuevo aporte para usar en pacientes seleccionados.

No se ha demostrado beneficio por el uso de niacina o fibratos con o sin tratamiento combinado con estatinas. La niacina y los fibratos como terapia sola pueden, sin embargo, ser beneficiosos en algunas poblaciones específicas de pacientes.

### REFERENCIAS

1. Nilsson PM, Nilsson JA, Berglund G. Population attributable risk of coronary heart disease risk factors during long term follow-up. The Malmö Preventive Project. J. Intern Med 2006;260:134-141.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (The



## NUEVAS GUÍAS PARA EL TRATAMIENTO DE LOS AUMENTOS DE COLESTEROL

- INTERHEART Study) case/control Study. *Lancet*. 2004;364:937-952.
3. Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG, Leip E, Beiser A, D'Agostino RB, et al. Lifetime risk of coronary heart disease by cholesterol levels at selected ages. *Arch Intern Med*. 2003;163:1966-1972.
  4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatments prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-1278.
  5. Kannel WB. Cholesterol and risk of coronary heart disease and mortality in men. *Clin Chem*. 1988;34(Suppl 8B):B53-B59.
  6. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316 099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992;152:56-64.
  7. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3<sup>rd</sup>, Tracy RE, Wattigney WA, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med*. 1998;338:1650-1656.
  8. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, Taittonen L, Laitinen T, Maki-Torkko N, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: The cardiovascular risk in young Finns Study. *JAMA*. 2003;290:2277-2283.
  9. Strong JP, Malcolm GT, Mc Mahan CA. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: Implications for prevention from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth. *JAMA*. 1999;281:727-735.
  10. Ballantyne ChM, O'keefe JH, Gotto AM. *Dyslipidemia Essentials*. Physicians Press. 2005.
  11. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation*. 1995;91:2274-2282.
  12. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit. Impact of statin trials. *Circulation*. 1998;97:946.
  13. National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III. *JAMA*. 2001;285:2486-2497.
  14. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al National Heart, Lung and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-239.
  15. Cannon Ch P, Braunwald E, McCabe C, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-1504.
  16. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P. Effect of intensive compared with moderate lipid lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA*. 2004;291:1071-1080.
  17. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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(Suppl 2):S1-45. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 pt B):3024-3025. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:(25 pt B):2889-2934. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(24):2812.
  18. Naylor M, Vasan R. Recent update to the US Cholesterol Treatment Guidelines. A comparison with International Guidelines. *Circulation*. 2016;133:1795-1806.
  19. Wójcik Cezary. The Cholesterol Dilemma: Treating the risk or treating to LDL-C goal. *Editorial American Family Physician*. 2017;95(2):67-69.
  20. Ross EG, Shah N, Leeper N. Statin intensity or achieved LDL? Practice-based evidence for the evaluation of new cholesterol treatment guidelines. *Plos One*. 2016;11(5):e 0154952.
  21. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al IMPROVE-IT Investigators Ezetimibe added to statin therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-2397.
  22. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon Ch P, Zhou J, Murphy SA, White JA, et al Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C reactive protein targets more frequent with the addition of Ezetimibe to Simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE. *Circulation*. 2015;132(13):1224-1233.
  23. Farnier M. An evaluation of Alirocumab for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(5):477-488.
  24. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al DESCARTES Investigators. A 52 week placebo controlled trial of Evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1809-1819.
  25. Verbec KR, Stockenbrock RM, Hoving GK. PCSK 9 inhibitors: Novel Therapeutic agents for the treatment of hypercholesterolemia. *Eur J Pharmacol*. 2015;763(ptA):38-47.

26. Robinson JG, Farnier M, Kremf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of Alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1489-1499.
27. Sabatine MS, Giuliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Open label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of Evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1500-1509.
28. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantine ChM, Britcher KK, Daly DD, De'Palma SM, et al. Expert Consensus Decision Pathway. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol lowering in the management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *J Am Coll Cardiol* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.745>
29. TEO KK, Goldstein LB, Chaitman BR, Grant S, Weintraub WS, Anderson DC, et al. Extended-release Niacin therapy and risk of ischemic stroke in patients with cardiovascular disease: The Atherothrombosis intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High triglycerids: Impact on global health outcome (AIM-HIGH) Trial. *Stroke*. 2013;44(10):2688-2693.
30. Canner PL, Berge KG, Wenger NN, Stamler J, Friedman RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project Patients: Long-Term benefit with Niacin. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(6):1245-1255.
31. Bibbins DK, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Eplin JN Jr, Garcia FA, et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. *US Preventive Services Task Force. JAMA*. 2016;316(19):1997-2007.
32. Krumholz Harlam M. Treatment of Cholesterol in 2017. *JAMA*. 2017;318(5):417-418.