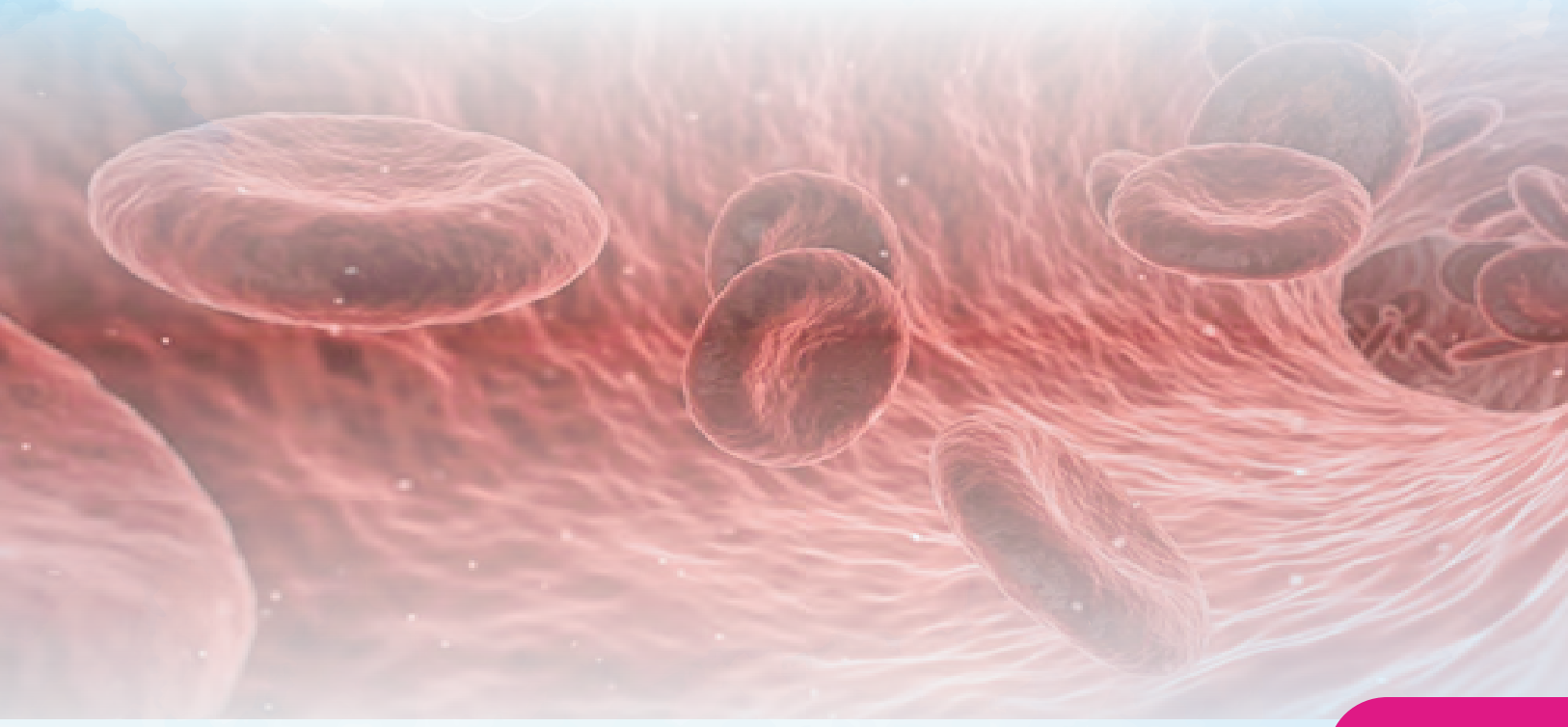
DISLIPIDEMIAS:
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
Evidencia actualizada



Jorge Aldrete Velasco
Rubén Gómez Mendoza
Scarlett Enriquez Ramos
Alfredo Arias Luna

PARACELSUS

DISLIPIDEMIAS:
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
Evidencia actualizada

Dislipidemias: Diagnóstico y tratamiento
Evidencia actualizada

Todos los derechos reservados por:
© 2022 Paracelsus, S. A. de C. V.
Av. Patriotismo Núm. 359
Col. San Pedro de los Pinos
03800, México, D. F.
Tel. (55) 5515-3329 y 5272-0319
paracelsus_admon@hotmail.com
www.paracelsus.mx

ISBN 978-607-99158-2-7

Editores:
Dra. Mercedes Scarlett Enriquez Ramos
Dr. Jorge Aldrete Velasco
Dr. Alfredo Arias Luna

Diseño y formación:
Juan González Castillo

Diseño de portada:
Juan González Castillo

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

Acerca de los autores

Dr. Jorge Aldrete Velasco

- Médico internista colegiado
- Investigador clínico y editor en Paracelsus, S. A. de C. V.
- Expresidente del Colegio de Medicina Interna de México

Dr. Rubén Antonio Gómez Mendoza FACP

- Presidente del Colegio de Medicina Interna de México
- Consejero Titular del Consejo Mexicano de Medicina Interna

Dra. Mercedes Scarlett Enriquez Ramos

- Editor médico en Paracelsus de S.A de C.V

Dr. Alfredo Arias Luna

- Editor médico en Paracelsus de S.A de C.V.

Contenido

Presentación 5

Metabolismo lipídico y dislipidemias 6

Dislipidemias y riesgo cardiovascular 12

Manejo conservador: cálculo del riesgo cardiovascular y metas del tratamiento 18

Fármacos empleados para el manejo conservador de las dislipidemias 24

Tratamiento actual de las dislipidemias mediante combinaciones farmacológicas sinérgicas 33

Combinación sinérgica de estatinas con inhibidor selectivo de la absorción intestinal de colesterol 35

Combinación sinérgica de estatinas con inhibidores de la proteína PCSK9 (anticuerpos monoclonales) 42

Investigaciones en curso y tratamiento de las dislipidemias en el futuro inmediato 45

Referencias 49

DISLIPIDEMIAS: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Evidencia actualizada

Presentación

En el contexto mexicano, en el que aún son altamente prevalentes las dislipidemias y las enfermedades cardiovasculares relacionadas con ellas, reviste una importancia especial la actualización basada en evidencia acerca del diagnóstico y el tratamiento de las dislipidemias, acompañada por la definición de estrategias viables encaminadas al manejo de éstas, y consecuentemente a la prevención de las enfermedades cardiovasculares asociadas.

El presente material pretende cubrir este objetivo de actualización mediante el desarrollo secuencial de los siguientes ejes temáticos:

- Definición del metabolismo normal (fisiológico) de los lípidos plasmáticos y de las alteraciones (fisiopatológicas) que definen a las diferentes dislipidemias.
- Exposición estructurada de los nexos que conectan a las dislipidemias con el aumento del riesgo cardiovascular.
- Descripción de las calculadoras de riesgo cardiovascular actualmente en uso, y definición de las metas del tratamiento en función del grado de riesgo cardiovascular calculado con ayuda de estos instrumentos.
- Descripción de las características de los diversos grupos farmacológicos utilizados para el manejo convencional de los pacientes con dislipidemia.
- Exposición del perfil de eficacia y de seguridad/tolerabilidad de las combinaciones sinérgicas de fármacos empleadas en nuestros días para el tratamiento de las dislipidemias.
- Referencia a las investigaciones actuales tendientes al tratamiento de las dislipidemias en el futuro inmediato.

Con el propósito de hacer más didácticos y productivos la lectura y el análisis objetivo del material que el médico general tiene en sus manos, se han empleado recursos como los siguientes:

- Destacado en **color** de términos clave para la completa comprensión de los temas expuestos.

- Uso sistemático de términos técnicos específicos y de sus correspondientes abreviaturas —en lugar de definirlos sólo una vez y a continuación simplemente aludirlos mediante la abreviatura correspondiente— con el fin de habituar al lector al uso de la terminología usual en los estudios clínicos.
- Referencias intertextuales que remiten a contenidos previamente expuestos, para en esta forma dotar de mayor utilidad y firmeza al aprendizaje de los contenidos subsecuentes.

Esperamos que esta evidencia actualizada para médicos generales les resulte amena y, sobre todo, que les sea útil como herramienta de referencia para la atención de calidad de los pacientes en la práctica médica cotidiana.

Metabolismo lipídico y dislipidemias

Metabolismo lipídico y función de las lipoproteínas y las apolipoproteínas

Las grasas que circulan en el plasma del torrente sanguíneo (**lípidos plasmáticos**) son compuestos orgánicos solubles en diferentes disolventes orgánicos, aunque insolubles en agua; esta doble característica se debe en gran medida a su estructura **anfipática,** constituida por una **cabeza hidrófila** (soluble en medios acuosos) y una coda (o **cola hidrófoba**) insoluble en este tipo de medios (**Figura 1**).[1,2]

Los lípidos plasmáticos cuentan con un doble origen: exógeno (cuando provienen de la dieta) y endógeno (cuando son sintetizados por diferentes órganos, principalmente el hígado, o cuando se encuentran acumulados en liposomas dentro de las células del tejido adiposo [adipocitos]) (**Figura 1**).[2,3]

Los principales lípidos plasmáticos son, respectivamente:[4,5]

— **Colesterol libre** (**Figura 1**): forma parte de las membranas celulares sin unirse a otras moléculas.

— **Colesterol esterificado** (**Figura 1**): está almacenado en diversas regiones celulares e interactúa con diferentes moléculas para formar ésteres.

— **Triglicéridos:** se almacenan en el tejido adiposo y constituyen la principal reserva energética del organismo.

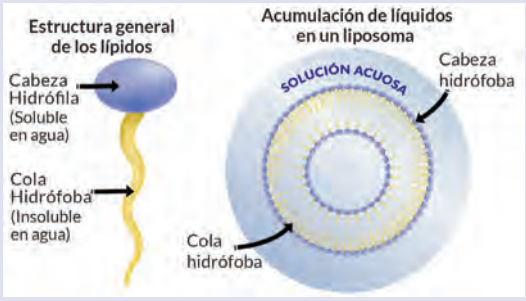
— **Fosfolípidos:** son componentes de las membranas celulares y las lipoproteínas (descritas en párrafos posteriores) que facilitan la solubilidad de éstas.

Los lípidos plasmáticos desempeñan las **funciones** siguientes:[6]

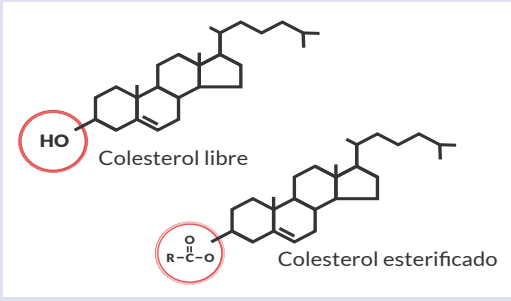
- **Aporte de ácidos grasos** indispensables para el sano funcionamiento del organismo.
- **Energética:** su aporte energético duplica al del resto de los nutrientes; cuando la ingesta de grasas excede las necesidades alimentarias diarias, los lípidos se almacenan en forma de triglicéridos en el tejido adiposo.
- **Estructural:** a partir del colesterol, constituyente clave de las membranas celulares, se sintetizan ácidos biliares, hormonas esteroideas y vitamina D.
- **Palatabilidad:** incrementan el sabor agradable de los alimentos.
- **Transporte:** gracias a esta función, algunas vitaminas solubles en grasas (liposolubles) pueden desplazarse en el torrente sanguíneo, entre ellas las vitaminas A, D, E y K, al igual que algunos precursores antioxidantes de vitaminas (como los carotenoides).

Dada la ya mencionada insolubilidad en medios acuosos de los lípidos plasmáticos, éstos se unen a proteínas específicas (**lipoproteínas**) de manera tal que sólo pueden circular en el plasma cuando se hallan unidos a lipoproteínas.[7] El uso de métodos de laboratorio especializados ha permitido definir que existen diferentes tipos de lipoproteínas, cada uno de ellos dotado de una **densidad diferencial:** mientras mayor es el número de proteínas contenido en una lipoproteína, mayor es la densidad de ésta.[1,8,9]

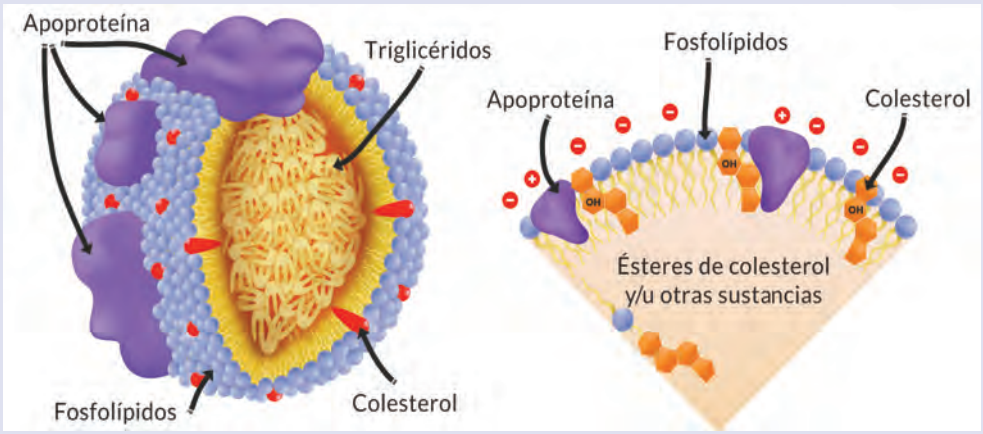
En tanto que en la **Figura 1** se muestra la clasificación de las lipoproteínas dependiendo de sus respectivas densidades,[1,8,9] en el **Cuadro 1** se resumen sus características centrales.[1,4,7,8]



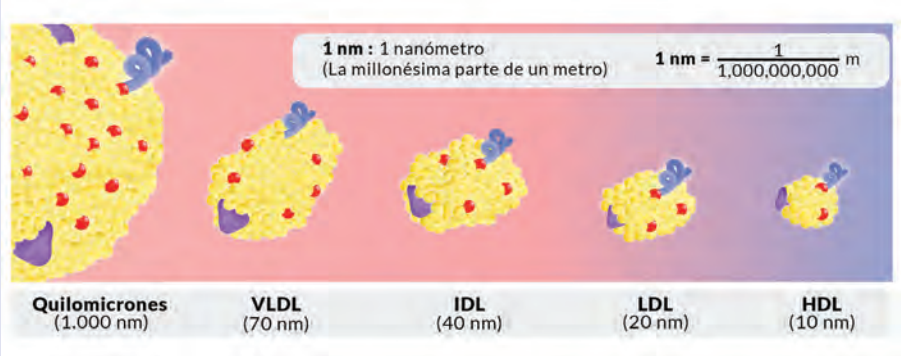
Estructura general esquemática de los lípidos plasmáticos



Estructura química del colesterol libre y del colesterol esterificado



Estructura general de las lipoproteínas



Clasificación de las lipoproteínas en función de sus respectivas densidades

Figura 1. Estructura de los lípidos plasmáticos y las lipoproteínas, diferencias en las respectivas estructuras químicas del colesterol libre y el colesterol esterificado, y clasificación de las lipoproteínas en función de sus respectivas densidades.[1-3,5,7-9]

Cuadro 1. Características centrales de las lipoproteínas.[1,4,7,8]

Origen	Funciones básicas	Principales componentes	Apolipoproteínas (Apo) predominantes en su estructura
Quilomicrones (QM)			
Intestino	• Transporte de lípidos de la dieta hacia hígado, músculo esquelético y tejido adiposo.	• Triglicéridos (85 a 88%)	• Apo B-48
Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)			
Hígado	• Redistribución de lípidos desde el hígado hacia otros tejidos. • Inhibición de la esteatosis hepática (acumulación excesiva de grasas en hígado). • Generación de LDL mediada por la producción de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) por parte de las VLDL.	• Triglicéridos (60 a 90%) • Colesterol (20%)	• Apo B-100
Lipoproteínas de baja densidad (LDL)			
Producto final del metabolismo de las VLDL	• Distribución del colesterol entre los tejidos para reponer componentes de membranas celulares o producir hormonas esteroideas.	• Colesterol libre (8 a 10%) • Colesterol esterificado (37 a 48%)	• Apo B-100
Lipoproteínas de alta densidad (HDL)			
Hígado (30%) **Intestino (70%)**	• Retiro del colesterol excedente desde los tejidos periféricos hacia el hígado, para metabolizarlo a ácidos biliares y finalmente eliminarlo en las heces fecales.	• Proteínas (57%) • Colesterol libre (5%) • Colesterol esterificado (15 a 30%)	• Apo A • Apo C

Tal y como se observa en la **Figura 1,** las apoproteínas (o **apolipoproteínas: Apo**) mencionadas en la última columna del **Cuadro 1,** son constituyentes moleculares de las lipoproteínas; sus funciones consisten en:[1,4]

— Actuar como estructuras de unión entre los lípidos y las lipoproteínas.

— Unir a las lipoproteínas con los sitios específicos (receptores) a través de los cuales éstas interactúan con otras moléculas.

— Controlar, durante el metabolismo lipoproteínico, la actividad de diferentes enzimas.

— Fungir como estructuras colaboradoras para transportar lípidos desde una lipoproteína hasta otra.

— Inhibir (cuando así se requiere) las interacciones entre distintos receptores de lipoproteínas.

Por su parte, a las **enzimas** que desencadenan, aceleran o favorecen las transformaciones bioquímicas propias del metabolismo lipoproteínico se les denomina

lipasas; de ellas, las principales son:[10-13]

- La **lipoproteinlipasa,** encargada de hidrolizar (descomponer) triglicéridos constituyentes de los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) para depositarlos en los adipocitos, emplearlos como fuente de energía en los músculos cardiaco y esquelético, o transportarlos al hígado para nuevas metabolizaciones.
- La **lipasa hepática,** cuya tarea fundamental consiste en hidrolizar triglicéridos para (actuando en combinación con la lipoproteinlipasa y la Apo B-100) transformar las VLDL en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), y finalmente (en el hígado, y bajo la influencia de la Apo E) producir la transformación de IDL en lipoproteínas de baja densidad (LDL).
- La **lipasa endotelial,** que regula las concentraciones plasmáticas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) al hidrolizar a los fosfolípidos constituyentes de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Clasificación de las dislipidemias: criterios diagnósticos

En las secciones precedentes, se han descrito algunos aspectos sobresalientes acerca del metabolismo fisiológico (normal) de los lípidos plasmáticos, las lipoproteínas y las apolipoproteínas. En el extremo contrario, el metabolismo fisiopatológico (anormal) de estas moléculas se manifiesta por medio de alteraciones en las concentraciones plasmáticas de colesterol, triglicéridos, y/o colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y/o colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), conforme con los **criterios diagnósticos** expuestos en el **Cuadro 2.** Las alteraciones en las concentraciones de los lípidos circulantes en el plasma sanguíneo coincidentes con dichos criterios diagnósticos reciben en conjunto el nombre de **dislipidemias** y puede diagnosticárseles evaluando dichas concentraciones a partir de una muestra de sangre.[14-16]

Cuadro 2. Valores **normales** (deseables y óptimos) de los lípidos plasmáticos y valores **anormales** considerados criterios diagnósticos de dislipidemias.[14-16]

Valores normales (deseables y óptimos)		
Lípido evaluado a partir de una muestra de sangre	**Valor deseable (mg/dL)**	**Valor óptimo (mg/dL)**
Colesterol LDL (c-LDL)	100 a 129	Menos de 100
Colesterol HDL (c-HDL)	45 o más	—
Colesterol total (suma del c-LDL y el c-HDL)	Menos de 200	—
Triglicéridos	—	Menos de 150
Colesterol no-HDL (valor del CT menos valor del c-HDL)	Menos de 100 a 190 mg/dL, dependiendo de si el paciente cuenta o no con factores que aumenten su riesgo para enfermedades cardiovasculares.	—

Valores anormales considerados criterios diagnósticos de dislipidemias				
	Concentraciones plasmáticas de lípidos evaluados en una muestra de sangre (mg/dL)			
Tipo de dislipidemia	Colesterol total	Triglicéridos	c-HDL	c-LDL
Hiperlipidemia mixta	Más de 200	Más de 150	—	—
Hipercolesterolemia aislada	Más de 200	Menos de 150	—	—
Hipercolesterolemia moderada	200 a 300	Menos de 150	—	—
Hipercolesterolemia grave	Más de 300	Menos de 150	—	—
Hipoalfalipoproteinemia aislada	—	Menos de 150	Menos de 40	—
Hiperalfalipoproteinemia	—	—	Menos de 60	—
Hipobetalipoproteinemia	Menos de 150	—	Más de 40	Menos de 100
Hipertrigliceridemia aislada	Menos de 200	Más de 150	—	—
Hipertrigliceridemia grave	Menos de 200	Más de 500	—	—

Las dislipidemias se relacionan directamente con un incremento significativo para el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas en el individuo que las padece. Tal y como se describirá con detalle posteriormente, la presencia de dislipidemia eleva, sobre todo, el **riesgo cardiovascular** (**RCV**) y de hecho, el control oportuno y eficaz de las dislipidemias —mediante cambios favorables en el estilo de vida, la dieta, el ejercicio físico y el uso de algunos fármacos— es el principal factor para la disminución del RCV.[14]

En este intento de control de las dislipidemias —y por ende, de reducción del RCV—, debe tenerse presente siempre que éstas usualmente no generan síntomas (por lo regular son asintomáticas); de ahí la recomendación enfática para la evaluación del metabolismo lipídico y las concentraciones de lípidos plasmáticos, en busca de una posible dislipidemia, en personas que cuenten con uno o varios **factores de riesgo** para el desarrollo de dislipidemia, entre ellos:[14-16]

— Tener más de 40 años (si son hombres) o más de 50 (si son mujeres).

— Contar con familiares en primer grado que hayan padecido alguna enfermedad cardiovascular antes de los 60 años de edad, o con familiares que hayan padecido o padezcan alguna dislipidemia en cualquier edad.

— Consumir regularmente dietas ricas en grasas saturadas.

— Ser sedentarias.

— Tener sobrepeso u obesidad.

— Practicar el tabaquismo activo o hallarse expuesto al tabaquismo pasivo.

— Padecer diabetes mellitus (DM) y/o hipertensión arterial sistémica (HAS) y/o alguna enfermedad inflamatoria (como artritis reumatoide [AR] o lupus eritematoso sistémico [LES]).

— Mostrar evidencia de enfermedad renal (manifestada por una filtración glomerular de menos de 60 mL/min/1.73 m^2), independientemente de si son hombres o mujeres, o de disfunción eréctil si son hombres.

Dislipidemias y riesgo cardiovascular

Mecanismos fisiopatológicos

En tanto que el grupo de enfermedades cardiovasculares (ECV) incluye a todas las patologías que afectan al corazón y a los vasos sanguíneos, independientemente de la causa de la afectación, el término **enfermedad cardiovascular aterosclerótica** (**ECV-A**) se emplea para aludir a las ECV cuya causa desencadenante es un proceso patológico muy específico: la **aterosclerosis.**[17]

Las ECV-A conforman un subgrupo específico de ECV que cuentan con semejanzas en cuanto a su causa (etiología), sus procesos patológicos desencadenantes y perpetuadores (fisiopatología), su pronóstico y su tratamiento.[17]

— ***Aterosclerosis.*** Aunque en ocasiones se les confunde, la arteriosclerosis y la aterosclerosis son dos procesos patológicos distintos: mientras que la ***arteriosclerosis*** alude al engrosamiento y el endurecimiento de las arterias en forma independiente de su grosor (calibre), la ***aterosclerosis*** es un proceso complejo en el que se encuentran afectadas únicamente las **arterias de mediano y gran calibre.**[17]

En la aterosclerosis, la afectación básica consiste en el depósito progresivo de lipoproteínas y otros componentes moleculares en el espacio subendotelial de las arterias de mediano y gran calibre hasta formar una lesión a la que se le denomina **placa ateromatosa** o **placa aterosclerótica,** de manera tal que, en principio, queda obstaculizado el flujo sanguíneo a través de la arteria estenosada por dicha placa (**Figura 2**).[1,17-20]

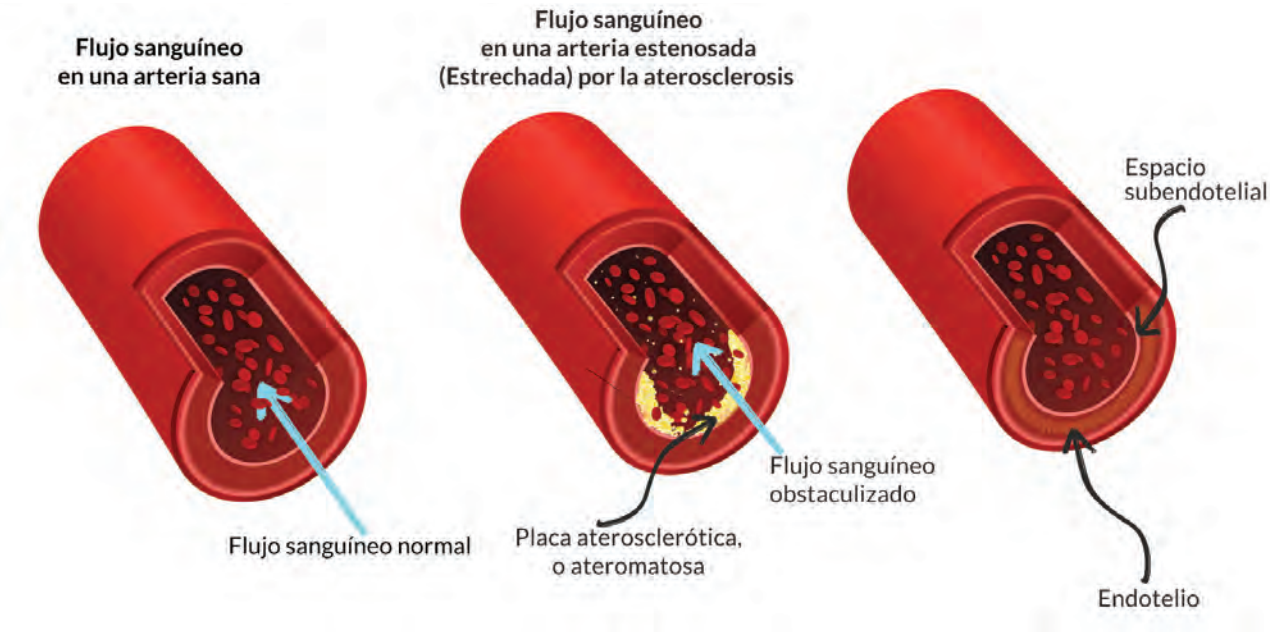


Figura 2. Mecanismo básico de la aterosclerosis en las arterias de mediano y gran calibre (*en la* **Figura 3** *se detalla este mecanismo básico*).[1,17-20]

El daño inferido a la arteria estenosada por la placa aterosclerótica no se limita a la limitación del flujo sanguíneo, puesto que produce también una inflamación crónica (local y sistémica) acompañada por:[1,17,19,20]

— Pérdida de elasticidad y funcionalidad de las arterias afectadas por la aterosclerosis.

— **Disfunción endotelial,** derivada del daño directo a la íntima arterial (la capa más interna de una arteria), resultante a su vez de la proliferación local de células musculares lisas y de la apoptosis y la necrosis de éstas, en un contexto favorecido por la inflamación antes mencionada.

— **Isquemia** debida a la conjunción de (por una parte) el daño celular citado en el párrafo anterior y (por la otra) el bajo aporte de sangre, oxígeno y nutrientes a los tejidos arteriales afectados.

— Un doble proceso de **aterogénesis** y **aterotrombosis** en el que la combinación de sangre estancada, lípidos dañinos, células inflamatorias y tejido fibroso en la placa aterosclerótica forma trombos (coágulos) que obstruyen parcial o totalmente a la arteria dañada y que, cuando la placa aterosclerótica se fractura, pueden trasladarse en el torrente sanguíneo hacia otras regiones para obstruir a las arterias que irrigan al corazón (arterias coronarias), el cerebro (arterias carótidas, vertebrales y cerebrales) y/o las extremidades inferiores (arterias iliacas y femorales) y manifestarse clínicamente en forma de **episodios cardiovasculares** agudos o crónicos **potencialmente mortales.**

Puede considerarse válidamente que la aterosclerosis es una enfermedad sistémica en la medida en que afecta simultáneamente a arterias situadas en muy distintas regiones anatómicas, aunque con grados de progresión diversos; por ejemplo, al mismo tiempo que las arterias iliacas o femorales pueden hallarse muy afectadas por la aterosclerosis, el daño puede ser menor (o mayor) en las arterias coronarias o en las carótidas, vertebrales y cerebrales.[20]

Las manifestaciones clínicas de la ECV-A pueden ser agudas (en enfermedades tales como los síndromes coronarios agudos [SICA] o en los eventos vasculares cerebrales [EVC] isquémicos) o crónicas (como ocurre en los casos de angina inestable o claudicación intermitente).[20]

Estas manifestaciones dependen, asimismo, de la ubicación de las arterias afectadas, puesto que la aterosclerosis:[20]

— En las arterias periféricas puede producir tanto isquemia aguda en las extremidades inferiores como claudicación intermitente.

— En las arterias coronarias incrementa significativamente el riesgo para SICA, infarto agudo del miocardio (IAM) o incluso muerte súbita.

— En las arterias cerebrales es causa frecuente de EVC o de evento isquémico transitorio (EIT); más aún, si el paciente sobrevive a varios EVC o EIT repetitivos, es posible que la reiteración de estos eventos cardiovasculares ateroscleróticos desemboque en demencia multiinfarto.

— ***Nexos entre dislipidemia, aterosclerosis y aumento del riesgo cardiovascular: mecanismos moleculares y citológicos.*** Las investigaciones clínicas, histológicas, poblacionales y epidemiológicas desarrolladas en el

transcurso de los últimos 80 años han permitido establecer con certeza que existe una relación causal entre el metabolismo anormal de los lípidos plasmáticos (dislipidemias), los daños a las arterias producidos por este metabolismo alterado (aterosclerosis) y las enfermedades cardiovasculares de etiología aterosclerótica (ECV-A).[5]

Los componentes lipídicos que participan activamente en esta relación causal que conduce desde las dislipidemias hacia las ECV-A, o que inhiben dicha relación, son los enumerados en el **Cuadro 3.**[1,7-9,12,13,19,21]

Cuadro 3. Componentes lipídicos que favorecen o inhiben el paso desde las dislipidemias hasta la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECV-A).[1,7-9,12,13,19,21]

Lipoproteínas y colesterol unido a ellas	
Lipoproteínas de baja densidad (LDL)	**Lipoproteínas de alta densidad (HDL)**
• Se les considera **aterogénicas.** • Transportan un gran volumen de colesterol unido a ellas (cLDL), el cual (en el metabolismo anormal) se deposita en la íntima arterial junto con otras sustancias. • Ya acumuladas en la íntima arterial, se transforman en **LDL oxidadas** de tamaño más pequeño que las no-oxidadas, aunque dotadas de un potencial aterogénico mucho mayor que el de estas últimas.	• Se les considera **antiaterogénicas.** • Su acción antiaterogénica ("protectora") se debe a su capacidad para retirar el colesterol excedente en las células espumosas presentes en la placa aterosclerótica. • Otro mecanismo antiaterogénico de las HDL es su capacidad para el **transporte reverso de colesterol** (mediante el que retiran el colesterol excedente en los tejidos periféricos para conducirlo al hígado, someterlo a metabolización para formar ácidos biliares y eliminarlo en forma de colesterol contenido en las heces fecales).

Lipasas		
Lipoproteinlipasa	**Lipasa hepática**	**Lipasa endotelial**
• En combinación con otras sustancias, forma macromoléculas que transportan lípidos a órganos vitales, al mismo tiempo que elimina los triglicéridos plasmáticos excedentes. • La alteración de su metabolismo contribuye con la fisiopatología de la hipertrigliceridemia.	• Hidroliza (descompone) triglicéridos y fosfolípidos para transformarlos en lipoproteínas. • La alteración de su metabolismo contribuye tanto con la hipercolesterolemia como con la hipertrigliceridemia.	• Hidroliza fosfolípidos contenidos en las HDL, por lo que regula las concentraciones de colesterol unido a estas lipoproteínas (cHDL). • En un metabolismo anormal, lo anterior se traduce en la disminución en las concentraciones de cHDL y en la creación de un ambiente favorable para la aterogénesis y la inflamación asociada.

Apolipoproteínas (Apo)	
Apo B	**Apo A_1**
• Recubre completamente a las moléculas de LDL oxidadas y pequeñas, hecho que permite a éstas interactuar más fácilmente con otras sustancias para producir inflamación y alterar el funcionamiento de tipos celulares tales como los monocitos.	• Es antioxidante, antiinflamatoria y antitrombótica. • En acción conjunta con las HDL, aumenta la resistencia del endotelio arterial contra los efectos tóxicos de las LDL oxidadas y pequeñas, con lo que contribuye con la inhibición de la aterosclerosis.

Tal y como se representa esquemáticamente en la **Figura 3,** el metabolismo anormal de los componentes lipídicos citados en el **Cuadro 3** altera el comportamiento de diversos tipos celulares para la formación gradual de la placa aterosclerótica, el desarrollo de aterogénesis/aterotrombosis y como último paso, la expresión de las manifestaciones clínicas de la ECV-A.[19]

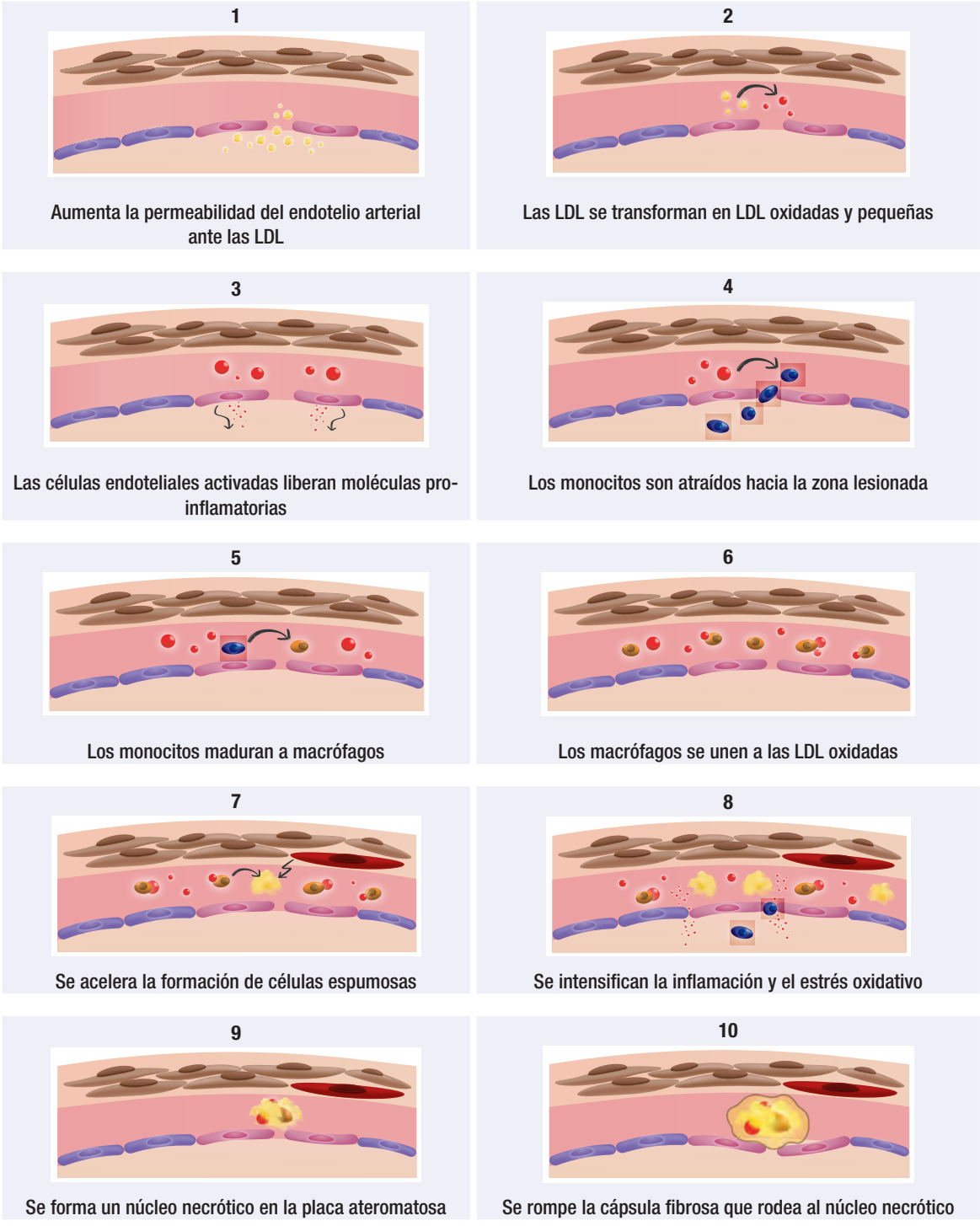


Figura 3. Metabolismo anormal de diversos componentes lipídicos y alteración en el comportamiento de diferentes tipos celulares para la formación gradual de la placa aterosclerótica.[19]

Panorama epidemiológico: el caso de México

En los estudios realizados en México entre 2009 y 2020, pudo documentarse con datos epidemiológicos concretos que las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas (ECV-A) relacionadas con diferentes dislipidemias son altamente prevalentes en el país.[16,17] A partir de los resultados de dichos estudios, pueden establecerse las conclusiones listadas a continuación. Para una apreciación certera de los siguientes datos, resulta conveniente tener presentes las definiciones diagnósticas de las diferentes dislipidemias incluidas en el **Cuadro 2.**

- En orden de frecuencia, las dislipidemias más prevalentes en el país son la hipoalfalipoproteinemia (25.8 a 60.5% en los diferentes estudios), la dislipidemia mixta (21.1%), la hipercolesterolemia aislada (16.1 a 43.6%), la hipertrigliceridemia aislada (6.1 a 32.5%), la hiperalfalipoproteinemia (4.4%) y la hipobetalipoproteinemia (4.1%).[14-16]

- En individuos del sexo masculino, es mayor el impacto de la dislipidemia mixta, la hipertrigliceridemia aislada, la hipoalfalipoproteinemia y la hipobetalipoproteinemia, en tanto que la hiperalfalipoproteinemia y la hipercolesterolemia aislada son más frecuentes en mujeres.[16]

- En personas (hombres o mujeres) que cuentan con otros factores de RCV —como diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial sistémica (HAS), sobrepeso u obesidad, y tabaquismo activo o pasivo—, las prevalencias de estas dislipidemias son mayores, al mismo tiempo que es más significativa la carga general de enfermedad.[22,23]

- Durante la última década, la prevalencia de la mortalidad cardiovascular asociada con dislipidemias y factores de riesgo como los enumerados en el párrafo anterior se ha mantenido entre 18.0 y 20.8%, sobre todo entre los varones.[17,24,25]

- Entre las principales causas de mortalidad cardiovascular, destacan la cardiopatía isquémica, las patologías cardiopulmonares, la insuficiencia cardiaca, diversas cardiomiopatías, las enfermedades cardiohipertensivas y las enfermedades cerebrovasculares.[24,26]

Manejo conservador: cálculo del riesgo cardiovascular y metas del tratamiento

Estudio del Corazón de Framingham: cálculo del riesgo cardiovascular y definición de las metas del tratamiento

En investigaciones realizadas durante el decenio 1930 a 1939, pudo definirse en forma inequívoca una relación —*continua, necesaria y previsible*— entre la calidad de la dieta y el riesgo para el desarrollo de coronariopatías (enfermedades coronarias). En la década siguiente (1940 a 1949) resaltó como hecho obvio la relación —*también continua, necesaria y previsible*— entre los valores de las concentraciones de lípidos plasmáticos y la mortalidad atribuible a tales coronariopatías.[17]

Ante el alarmante aumento en las prevalencias de enfermedades cardiovasculares (ECV) y de la mortalidad cardiovascular asociada, el gobierno estadounidense inició en 1948 el estudio del corazón de Framingham (*Framingham heart study*) cuyo propósito principal consistió (y consiste aún, puesto que el estudio continúa en curso) en identificar los factores de riesgo que, *previsiblemente,* incrementan la probabilidad de ECV y mortalidad cardiovascular.[17] En el transcurso de varias décadas, el estudio de Framingham ha aportado hallazgos clínicos tan importantes como los listados en el **Cuadro 4.**[27]

La comprobación reiterada y los análisis exhaustivos de hallazgos como los citados en el **Cuadro 4** permitieron el establecimiento del **Índice de Framingham** (**I-Fram**), el cual es un modelo predictivo que sirve para calcular la magnitud del riesgo cardiovascular (RCV) a diez años de grupos de pacientes portadores de factores específicos de riesgo (modificables y no modificables).[17,28] El I-Fram, conocido también como tablas de Framingham o calculadora de riesgo cardiovascular de Framingham, es útil en la práctica cotidiana para definir las **metas del tratamiento** de cada paciente en función de los factores de riesgo que éste posea.[14,17]

Cuadro 4. Hallazgos clínicos clave del Estudio del Corazón de Framingham (1960-2010).[27]

Año	Hallazgos
1960	• La exposición al humo del tabaco aumenta el riesgo cardiovascular (RCV).
1961	• La tríada colesterol plasmático alto, hipertensión arterial sistémica (HAS), anormalidades en el electrocardiograma aumenta el RCV.
1967	• La obesidad aumenta el RCV. • Por el contrario, el ejercicio físico regular lo disminuye.
1970	• La HAS aumenta el riesgo de evento vascular cerebral (EVC). • La fibrilación auricular aumenta cinco veces el riesgo de EVC.
1978	• Algunos factores psicosociales (como el estrés o el estatus socioeconómico bajo) aumentan la severidad de las enfermedades cardiovasculares (ECV).
1988	• Las altas concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) disminuyen el riesgo de muerte por causas cardiovasculares.
1996	• La HAS aumenta el riesgo de insuficiencia cardiaca.
1998	• La fibrilación auricular aumenta la mortalidad por cualquier causa. • Se establece un algoritmo que permite definir diferentes categorías de factores que aumentan el RCV en personas sin antecedentes de ECV.
1999	• A los 40 años de edad, el RCV es de 50% en hombres y de 33% en mujeres.
2001	• Incluso la presión arterial normal, pero persistentemente situada en límites cercanos a lo alto (120-129/< 80 mmHg), aumenta el RCV.
2002	• Los adultos de entre 30 y 50 años de edad están en un riesgo de 90% de tener episodios de presión arterial alta o de desarrollar HAS. • La obesidad es un factor de riesgo determinante para insuficiencia cardiaca.
2009	• Existe una relación directa entre la predisposición genética y el aumento en el riesgo para fibrilación auricular, EVC o insuficiencia cardiaca.
2010	• La apnea del sueño aumenta el riesgo de EVC. • Existe predisposición genética para el aumento en el impacto de factores de riesgo para el RCV tales como el índice de masa corporal (IMC) indicativo de obesidad, el colesterol plasmático alto, el tabaquismo, la HAS y la hiperglucemia aislada (o persistente, como ocurre en personas con diabetes mellitus [DM]). • El antecedente de EVC en un familiar en primer grado de 65 años de edad triplica el riesgo para este tipo de episodio en el resto de los integrantes de la familia.

I-Fram: cálculo del riesgo cardiovascular (RCV) a diez años

En el transcurso del tiempo se ha modificado el I-Fram en función de nuevos hallazgos, de tal manera que actualmente este modelo predictivo contempla, para el cálculo del RCV a diez años, variables tales como los valores de colesterol total (CT), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y presión arterial (PA, principalmente la sistólica [PAS]), la edad y el sexo del paciente y la presencia o la ausencia de diversos factores de riesgo adicionales, entre ellos; tabaquismo, diabetes mellitus (DM) y/o hipertrofia ventricular izquierda (HVI).[14,17]

El I-Fram se ha empleado en diferentes regiones del mundo como sustento

científico para la articulación de campañas de educación acerca de los daños producidos por las dislipidemias, la prevención de éstas y del RCV asociado, y la detección y el manejo precoces de los factores que incrementan este riesgo.[29]

Como ejemplo del modo de empleo del I-Fram, en el **Cuadro 5** se ilustran los pasos para el cálculo del riesgo de coronariopatía (es decir, de síndrome coronario agudo [SICA], infarto agudo del miocardio [IAM] o muerte súbita).[30]

En relación con este ejemplo, existen factores de RCV no susceptibles de modificación (edad, sexo), en tanto que es factible la intervención para la disminución del riesgo por medio de **cambios favorables en el estilo de vida** —eliminación del hábito tabáquico, **ejercicio físico** programado y constante, **dieta saludable** basada en un equilibrio recomendado por un especialista en nutrición— apoyados por un **tratamiento farmacológico** cuyas metas deberían consistir en la regularización de la glucemia y la presión arterial, y en la del metabolismo lipídico, fijando como meta el logro de concentraciones deseables u óptimas de lípidos tales como el c-LDL, el c-HDL, el CT, los triglicéridos y el colesterol no-HDL (véase el **Cuadro 2**).[14,15,27,30]

Cuadro 5. Pasos para el cálculo del riesgo de coronariopatía a diez años, utilizando el Índice de Framingham (I-Fram), en personas que cuentan con uno o varios de los factores de riesgo citados.[30]

Paso 1			Paso 2			Paso 3		
	Puntuación			Puntuación			Puntuación	
Edad	H	M	¿DM?	H	M	¿Tabaquismo?	H	M
30 a 34	- 1	- 9	No	0	0	No	0	0
35 a 39	0	- 4	Sí	2	4	Sí	2	2
40 a 44	1	0		Paso 4			Paso 5	
45 a 49	2	3	CT	H	M	cHDL	H	M
50 a 54	3	6	< 160	- 3	- 2	< 35	2	5
55 a 59	4	7	160 a 199	0	0	35 a 44	1	2
60 a 64	5	8	200 a 239	1	1	45 a 49	0	1
65 a 69	6	8	240 a 279	2	1	50 a 59	0	0
≥ 70	7	8	> 280	3	3	> 60	- 2	- 3

Paso 6

H						M					
PA	< 120/< 80	< 120/80 a 84	< 120/85 a 89	< 120/90 a 99	< 120/> 100	PA	< 120/< 80	< 120/80 a 84	< 120/85 a 89	< 120/90 a 99	< 120/> 100
Puntuación	0	0	1	2	3	Puntuación	-3	0	0	2	3
PA	120 a 129/< 80	120 a 129/80 a 84	120 a 129/85 a 89	120 a 129/90 a 99	120 a 129/> 100	PA	120 a 129/< 80	120 a 129/80 a 84	120 a 129/85 a 89	120 a 129/90 a 99	120 a 129/> 100
Puntuación	0	0	1	2	3	Puntuación	-3	0	0	2	3
PA	130 a 139/< 80	130 a 139/80 a 84	130 a 139/85 a 89	130 a 139/90 a 99	130 a 139/> 100	PA	130 a 139/< 80	130 a 139/80 a 84	130 a 139/85 a 89	130 a 139/90 a 99	130 a 139/> 100
Puntuación	1	1	1	2	3	Puntuación	0	0	0	2	3
PA	140 a 159/< 80	140 a 159/80 a 84	140 a 159/85 a 89	140 a 159/90 a 99	140 a 159/> 100	PA	140 a 159/< 80	140 a 159/80 a 84	140 a 159/85 a 89	140 a 159/90 a 99	140 a 159/> 100
Puntuación	2	2	2	2	3	Puntuación	2	2	2	2	3
PA	> 160/< 80	> 160/80 a 84	> 160/85 a 89	> 160/90 a 99	> 160/> 100	PA	> 160/< 80	> 160/80 a 84	> 160/85 a 89	> 160/90 a 99	130 a 139/> 100
Puntuación	3	3	3	3	3	Puntuación	3	3	3	3	3

Cálculo del porcentaje de riesgo para coronariopatía a diez años, al sumar las puntuaciones obtenidas en los pasos 1 a 6, H o M

H				M			
Puntuación total	Riesgo (%)	Puntuación total	Riesgo (%)	Puntuación total	Riesgo (%)	Puntuación total	Riesgo (%)
- 2	2	8	16	- 2	1	8	7
- 1	2	9	20	- 1	2	9	8
0	3	10	25	0	2	10	10
1	3	11	31	1	2	11	11
2	4	12	37	2	3	12	13
3	5	13	45	3	3	13	15
4	7	14	> 53	4	4	14	18
5	8	15	> 53	5	4	15	20
6	10	16	> 53	6	5	16	24
7	13	> 17	> 53	7	6	> 17	> 27

Paso 1: puntuación en función de la edad (años) y el sexo (H: hombre; M: mujer). **Paso 2:** puntuación en función de la presencia o ausencia de diabetes mellitus (DM), H o M. **Paso 3:** puntuación en función de la presencia o ausencia de tabaquismo, H o M. **Paso 4:** puntuación en función de las concentraciones plasmáticas de colesterol total (CT: mg/dL), H o M. **Paso 5:** puntuación en función de las concentraciones plasmáticas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL: mg/dL), H o M. **Paso 6:** puntuación en función de los valores de presión arterial (PA: mmHg), H o M.

Metas terapéuticas dirigidas

En el **Cuadro 6,** se muestran las metas terapéuticas y las estrategias enfocadas en el grado de riesgo cardiovascular (RCV) para la disminución de éste y la prevención de la enfermedad cardiovascular (ECV) al intervenir sobre variables susceptibles de modificación.[31]

Cuadro 6. Metas terapéuticas y estrategias enfocadas en el grado de riesgo cardiovascular (RCV) para la disminución de éste y la prevención de la enfermedad cardiovascular (ECV) al intervenir sobre las variables susceptibles de modificación.[31]

Variables para el enfoque del tratamiento	Metas terapéuticas y estrategias en función del grado de RCV			
	Riesgo bajo	**Riesgo moderado**	**Riesgo alto**	**Riesgo MUY alto**
Dieta saludable	Sí	Sí	Sí	Sí
Ejercicio físico programado	Sí	Sí	Sí	Sí
Tabaquismo activo o pasivo	Eliminar	Eliminar	Eliminar	Eliminar
Peso corporal	Controlar	Controlar	Controlar	Controlar
HbA1c	Mantener en < 7%	Mantener en < 7%	Mantener en < 7%	Mantener en < 7%
Presión arterial (PA)	Mantener en < 140/90 mmHg	Mantener en < 140/90 mmHg	Mantener en < 140/90 mmHg	Mantener en < 140/90 mmHg
cLDL	Mantener en < 116 mg/dL	Mantener en < 100 mg/dL	Lograr ≥ 50% de reducción respecto del valor basal, o mantener en < 70 mg/dL	Lograr ≥ 50% de reducción respecto del valor basal, o mantener en < 55 mg/dL
c-no-HDL	—	Mantener en 130 mg/dL	Mantener en 100 mg/dL	Mantener en < 85 mg/dL
Triglicéridos	Mantener en < 150 mg/dL	Mantener en < 150 mg/dL	Mantener en < 150 mg/dL	Mantener en < 150 mg/dL
Apo B	—	Mantener en 100 mg/dL	Mantener en 80 mg/dL	Mantener en < 65 mg/dL

Dieta saludable: es recomendable un plan de alimentación basado predominantemente en el consumo de frutas, granos integrales, pescado, vegetales y alimentos con bajo contenido de grasas saturadas. **Ejercicio físico programado:** se recomienda su práctica 30 a 60 minutos al día o 3.5 a 7 horas a la semana. **Peso corporal:** su control se basa en el logro y el mantenimiento de un índice de masa corporal (IMC) de entre 20 y 25 kg/m^2 y de un perímetro abdominal < 94 cm (si el paciente es hombre) y < 80 cm (si es mujer). **Apo B:** apolipoproteína B. **c-no-HDL:** colesterol no-HDL (su valor se obtiene al restar el valor del c-HDL al valor del CT). **HbA1c:** hemoglobina glucosilada.

Otras calculadoras de riesgo cardiovascular (RCV)

Algunos especialistas han objetado la evaluación sistemática empleando únicamente el I-Fram, o han recomendado su uso exclusivo para evaluaciones tendientes a la prevención primaria del RCV, en atención a algunas limitaciones de éste, entre ellas la exclusión de datos demográficos de varias poblaciones del mundo (especialmente de las indígenas), la infraestimación del RCV en menores de 30 años de edad (en quienes los eventos coronarios no son tan frecuentes como en personas de mayor edad), y la sobreestimación del RCV en poblaciones en las que

es baja la prevalencia de cardiopatía isquémica.[14,15,23,32]

Por su parte, el **Modelo Globorisk** representa un avance importante respecto del I-Fram para el cálculo del RCV a diez años no sólo porque permite calcular dicho riesgo en personas que no han experimentado previamente un infarto agudo del miocardio (IAM) o un evento vascular cerebral (EVC), sino principalmente porque —a diferencia del I-Fram y de la mayor parte de las calculadoras del riesgo cardiovascular, desarrolladas para poblaciones específicas— el Globorisk toma en cuenta las diferencias poblacionales entre las diversas regiones del mundo, además del impacto sobre el RCV de variables que otras calculadoras no toman en cuenta (registros epidemiológicos locales, datos sobre peso corporal y estatura cuando la persona evaluada no cuenta con resultados recientes de pruebas para detección de diabetes o de medición de concentraciones de colesterol en la sangre, índices de enfermedad cardiovascular y muertes asociadas conforme con los registros regionales de la Organización Mundial de la Salud).[33-35]

Mediante la aplicación del modelo Globorisk, ha podido determinarse (por ejemplo) que sólo 5 a 10% de los habitantes de Dinamarca, España o Corea del Sur cuentan con un RCV alto y potencialmente mortal, mientras que un RCV de esta magnitud es mucho más significativo en habitantes de países tales como China (28 a 33%, dependiendo del sexo del paciente) o como México (16% en hombres, y 11% en mujeres).[35]

Entre los intentos por superar las limitaciones del I-Fram destaca el del Consenso de la Sociedad Mexicana de Cardiología (SMC) del 2020, el cual recomienda el cálculo del RCV agregando como variables los antecedentes familiares de coronariopatía, el cálculo de la probabilidad de un episodio cardiovascular mediante el modelo Globorisk, las concentraciones de Apo B (véase el **Cuadro 3**), una edad menor a los 65 años si el paciente es mujer, el índice de masa corporal (IMC) y el perímetro abdominal, y la presencia o ausencia de enfermedades autoinmunitarias tales como la artritis reumatoide o la artritis psoriásica.[23]

Aun cuando el I-Fram es la calculadora de RCV más utilizada en diversas regiones del mundo, además del modelo Globorisk, existen en la actualidad otras calculadoras basadas en la evaluación de variables adicionales a las utilizadas en el I-Fram (**Cuadro 7**).[14,17,23,30-36]

La utilidad de las calculadoras de RCV depende no sólo de los factores de riesgo basales del paciente, sino además de:[28]

— La posibilidad de ubicarlo objetivamente en alguno de los diferentes gru-

pos de riesgo conforme con su estatus global de salud.

— La precocidad con la que se identifiquen tales factores de riesgo y se ubique al paciente en una categoría racional de manejo validado por los resultados de estudios clínicos.

— Un tratamiento oportuno y eficaz dirigido por metas.

— El grado de apego del paciente al tratamiento recomendado por el médico.

Cuadro 7. Variables utilizadas para el cálculo del riesgo cardiovascular (RCV) en las calculadoras más frecuentemente utilizadas en la actualidad.[14,17,23,30-36]

Calculadora	Variables incluidas para el cálculo												
	cHDL	cLDL	CT	DM	Edad	GE	HbA1c	HF-IAM	HVI	PAS-TAH	Sexo	Tab	TG
ASCVD	Sí		Sí	Sí	Sí	Sí				Sí	Sí	Sí	
Globorisk			Sí	Sí	Sí	Sí				Sí	Sí	Sí	
I-Fram	Sí		Sí	Sí	Sí				Sí	Sí	Sí	Sí	
PROCAM	Sí	Sí		Sí	Sí			Sí		Sí		Sí	Sí
SCORE			Sí		Sí					Sí	Sí	Sí	
UKPDS	Sí		Sí		Sí	Sí	Sí			Sí	Sí	Sí	

Escalas

ASCVD: *Atherosclerotic Cardiovascular Disease.* **I-Fram:** Índice de Framingham. **PROCAM:** *Prospective Cardiovascular Münster Study.* **SCORE:** *Systematic COronary Risk Evaluation.* **UKPDS:** *United Kingdom Prospective Diabetes Study.*

Variables

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. **cLDL:** colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. **CT:** colesterol total. **DM:** diabetes mellitus. **GE:** pertenencia a un determinado grupo étnico. **HbA1c:** hemoglobina glucosilada. **HF-IAM:** historia familiar de infarto agudo del miocardio (IAM). **HVI:** hipertrofia ventricular izquierda. **PAS-TAH:** presión arterial sistólica (PAS) o tratamiento antihipertensivo. **Tab:** tabaquismo. **TG:** triglicéridos.

Fármacos empleados para el manejo conservador de las dislipidemias

Estatinas

Los representantes del grupo farmacológico de las estatinas inhiben la producción hepática de colesterol al limitar la actividad de la coenzima HMGCoA-reductasa e impedir con ello la transformación de ésta en mevalonato.[14,15,23,37,38]

Como resultado de dicha inhibición, aumenta rápida y significativamente la actividad de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la superficie de las células hepáticas (hepatocitos), lo cual permite el retiro de colesterol de la sangre para disminuir en 30 a 60% las concentraciones plasmáticas del colesterol unido a estas lipoproteínas (cLDL); esta disminución en el cLDL favorece la reducción de entre 7 y 30% en las concentraciones de triglicéridos; finalmente, los dos procesos anteriores inducen el aumento de 5 a 15% en las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL).[15,23,37,38]

Además de la capacidad para la regularización del metabolismo lipídico, las estatinas disponen de **efectos pleiotrópicos** que las hacen especialmente útiles para el tratamiento de las dislipidemias; estos efectos son antiinflamatorios, antitrombóticos, de protección del endotelio arterial y antioxidantes, y son particularmente notables en los vértices de las placas ateroscleróticas, es decir en los sitios en los que éstas son más frágiles y se encuentran en mayor riesgo de ruptura, con la consecuente formación de trombos.[14,37-39]

Mientras que los efectos pleiotrópicos de las estatinas se manifiestan durante los primeros 30 días de tratamiento continuado con ellas, su potencial para la regularización del metabolismo lipídico es palpable en las primeras 2 a 6 semanas de tratamiento y puede mantenerse durante años en pacientes que reciben tratamiento crónico con este tipo de fármacos.[28,37,39]

Existen en la actualidad tres tipos de estatinas, dependiendo de la intensidad con la que sean capaces de reducir el cLDL en función de las dosis en las que se les administre (**Cuadro 8**).[40] La atorvastatina y la rosuvastatina cuentan con vidas medias prolongadas, por lo que puede tomárseles en cualquier momento del día; la vida media de las otras estatinas es menor y es preferible tomarlas por la noche, momento en el que la coenzima HMGCoA-reductasa desarrolla su actividad máxima.[37]

Las estatinas constituyen la opción preferencial de tratamiento en pacientes con hipercolesterolemia, puesto que en ellos reducen en 25 a 63% las concentraciones plasmáticas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL); también son fármacos de elección en pacientes con hiperlipidemia mixta con predominio de cLDL alto (en ellos, las estatinas disminuyen en 24 a 45% las concentraciones plasmáticas de cLDL).[14,15,23,28]

Cuadro 8. Intensidad de las estatinas empleadas para el manejo de las dislipidemias, en función de su capacidad para la disminución de las concentraciones plasmáticas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), dependiendo de las dosis en las que se les administre.[40]

Estatina	Dosis diaria usual (mg)
Estatinas con intensidad ALTA (reducen en ≥ 50% el cLDL)	
Atorvastatina	40 a 80
Rosuvastatina	20 a 40
Estatinas con intensidad MODERADA (reducen en 30 a 49% el cLDL)	
Atorvastatina	10 a 20
Fluvastatina de liberación prolongada	80
Pitavastatina	1 a 4
Pravastatina	40 a 80
Rosuvastatina	5 a 10
Simvastatina	20 a 40
Estatinas con intensidad BAJA (reducen en < 30% el cLDL)	
Fluvastatina	20 a 40
Pravastatina	10 a 20
Simvastatina	10

En extensos estudios internacionales, se ha reportado que el **tratamiento con estatinas reduce:**[28,41]

- En 20 a 25% la prevalencia de eventos y mortalidad cardiovasculares, independientemente de la edad del paciente o de si éste es hombre o mujer, o de si tiene o no obesidad o hipertensión arterial sistémica (HAS).
- En 40% la mortalidad por causas cardiovasculares.
- En 33 a 40% el riesgo para episodios cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus (DM) sin historial previo de coronariopatía.
- En 34% la prevalencia de infarto agudo del miocardio (IAM).
- En 30% la de evento vascular cerebral (EVC).
- En 25% el resultado combinado de IAM y muerte por causas cardiovasculares.

El perfil de seguridad de este grupo de fármacos es bastante aceptable, dado que en general las estatinas son bien toleradas por los pacientes; su principal efecto secundario —leve, transitorio, reversible y poco frecuente (en 0.5 a 2% de casos)— es la **elevación de las enzimas hepáticas,** sin producir un verdadero efecto tóxico sobre el hígado, aunque el riesgo de daño hepático es mayor en personas

que ingieren altas cantidades de bebidas alcohólicas; en muy pocos pacientes (0.5%) se han reportado episodios de **miopatía** (alteración en el funcionamiento de los grupos musculares) asociada con el uso de estatinas y son todavía más raros (0.1%) los casos de **rabdomiólisis** (destrucción del tejido muscular).[14,28,37,38]

Fibratos

Los compuestos derivados del ácido fíbrico (fibratos) bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, fenofibrato y gemfibrozil cuentan con un doble mecanismo de acción:[14,15,28,37,38,42,43]

- Disminuyen la síntesis hepática de colesterol e incrementan la eliminación de éste a través de la bilis al aumentar la actividad de la lipoproteinlipasa.
- Actúan como agonistas de los receptores nucleares de tipo alfa activados por proliferadores del peroxisoma (PPARα), puesto que aumentan la actividad de estos receptores al unirse a ellos para incrementar la expresión de la apolipoproteína de tipo AI (Apo A_I).
- En esta forma, favorecen el catabolismo (degradación o descomposición) de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, véase el **Cuadro 1**), lo cual tiene como resultados: aumento de 5 a 20% en la síntesis de lipoproteínas de alta densidad (HDL), disminución de 5 a 15% en las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y reducción de 20 a 40% en las concentraciones de triglicéridos.

Dada la capacidad de los fibratos para reducir significativamente las concentraciones de triglicéridos, tanto durante el ayuno como en la etapa posprandial (después de ingerir alimentos), se considera a esta clase de fármacos dentro de la primera línea de tratamiento de los pacientes con hipertrigliceridemia (aislada o mixta; véase el **Cuadro 2**).[14,15,28,38,42,43]

En vista de su limitada capacidad para reducir las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), son poco útiles (a diferencia de las estatinas) para el manejo de los pacientes con hipercolesterolemia. Aún con ello, los efectos pleiotrópicos de los fibratos sobre la placa aterosclerótica son muy semejantes a los de las estatinas.[14]

En los estudios clínicos, la administración de fibratos ha demostrado diferentes grados de eficacia (de entre 27 y 78%, dependiendo del fibrato utilizado) para

reducir el riesgo cardiovascular (RCV) en pacientes con triglicéridos altos y HDL bajas, principalmente en cuanto se refiere a los eventos de tipo coronario (síndrome coronario agudo [SICA], infarto agudo del miocardio [IAM] o muerte súbita).[28,38]

En el contexto de la prevención secundaria, en una extensa revisión *Cochrane* que incluyó a 16,112 pacientes participantes en 13 estudios clínicos, el uso de fibratos, respecto del placebo, pudo relacionarse con prevención del IAM (riesgo relativo [RR]: 0.86); no obstante, no fueron significativamente más eficaces que el placebo para reducir la mortalidad por cualquier causa (RR: 0.98) o por causas cardiovasculares (RR: 0.95), o los eventos vasculares cerebrales (EVC; RR: 1.03). Estos resultados se observaron independientemente de la edad y el sexo de los pacientes o de la presencia o ausencia en ellos de diabetes mellitus (DM).[43]

El perfil de seguridad y tolerabilidad de estos fármacos es aceptable, puesto que producen en menos de 5% de pacientes efectos secundarios tales como náuseas o malestar o dolor abdominal.[14,42] En muy pocos de los pacientes tratados con fibratos (aproximadamente 2%), se ha registrado como efecto indeseable el *rash* cutáneo ("sarpullido").[15,42]

Sin embargo, la combinación de fibratos con estatinas aumenta en más de 5.5% el riesgo de miopatía; en particular no es recomendable la combinación de gemfibrozil con estatina porque multiplica hasta cinco veces el riesgo de rabdomiólisis dado que este fibrato compite químicamente con las estatinas por el metabolismo hepático.[15,44]

Resinas secuestradoras de ácidos biliares

Este grupo incluye tres representantes (colestiramina, colestipol, colesevelam); de ellos sólo la colestiramina está disponible en México. Los secuestradores de ácidos biliares "atrapan" a los ácidos biliares en el lumen (o luz: espacio hueco) intestinal mediante el intercambio de aniones (moléculas con carga eléctrica negativa). Este "atrapamiento" o "secuestro" de ácidos biliares tiene como efectos inmediatos la transformación de colesterol en sales biliares y el impedimento para la absorción de éstas a través de las mucosas intestinales.[37,38]

Ya "secuestrados", los ácidos biliares ingresan en volúmenes menores al hígado, por lo que se reducen los depósitos hepáticos de ellos; al mismo tiempo, aumenta en hasta 10 veces la excreción de estos ácidos a partir del hígado, lo cual incrementa significativamente la actividad hepática de los receptores de lipopro-

teínas de baja densidad (LDL) y esto, a su vez, retira colesterol de la sangre para disminuir las concentraciones de colesterol unidos a estas lipoproteínas (cLDL).[45] Los resultados combinados de dichos procesos reducen en 15 a 30% el cLDL e incrementan entre 3 y 5% las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), con efectos mínimos sobre las concentraciones de triglicéridos.[15,38,42]

Hace aproximadamente 30 años, antes de la realización de los grandes estudios clínicos con otros fármacos **hipolipemiantes** (con capacidad para reducir las concentraciones plasmáticas de lípidos, especialmente las de cLDL), se consideraba a las resinas secuestradoras de ácidos biliares como agentes de elección para el manejo de pacientes con hipercolesterolemia.[45] Sin embargo, además de que los nuevos fármacos han demostrado mayor eficacia hipolipemiante que la de los secuestradores de ácidos biliares, se han observado en éstos otras desventajas:[14,15,28,39,42,45]

— Si bien estos fármacos pueden unirse muy fácilmente a otros hipolipemiantes, esta unión no siempre es más eficaz porque aunque suele combinárseles con una estatina, los secuestradores de ácidos biliares reducen la absorción y la biodisponibilidad de la mayor parte de las estatinas (atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina).

— Aunque en los estudios se ha reportado que haría falta un tratamiento continuo de por lo menos tres años con secuestradores de ácidos biliares para obtener un beneficio semejante al que se logra con sólo cuatro semanas de tratamiento continuo con estatinas, la decisión de combinar los dos agentes permite **reducir las dosis de estatinas** en pacientes con baja tolerabilidad a éstas.

— El perfil de seguridad y tolerabilidad de los secuestradores de ácidos biliares es desfavorable para altas proporciones de pacientes, en vista de la amplia variedad de los efectos secundarios que producen: alteraciones musculoesqueléticas y neurológicas, aumento de las concentraciones de triglicéridos en pacientes con hipertrigliceridemia, elevación de las enzimas hepáticas, cólicos, dolor abdominal, estreñimiento o diarrea, fisuras anales, hemorroides, impactación fecal, meteorismo (exceso de gases estomacales y de flatulencias) y náuseas.

— En la actualidad, el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares en mo-

noterapia se reserva para los pacientes intolerantes a la ezetimiba u otros fármacos hipolipemiantes o para aquellos que muestran elevaciones discretas o esporádicas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL).[15,23,42] Es decir, su mayor utilidad, como agentes de segunda línea, estriba en el manejo de la hipercolesterolemia aislada (véase el **Cuadro 2**).[14]

Inhibidores de la absorción intestinal de colesterol

Diversos agentes han demostrado algún grado de capacidad para la absorción intestinal de colesterol; en algunos de ellos —como en las resinas de intercambio iónico secuestradoras de ácidos biliares ya comentadas— dicha capacidad es moderada y se acompaña de una considerable cantidad de efectos secundarios, mientras que otros actúan mejor en humanos si se les combina con otros fármacos, o sólo han sido evaluados en experimentos *in vitro* o con animales, sin evidencia contundente en humanos con dislipidemias.[46]

La **ezetimiba** es el inhibidor selectivo de la absorción de colesterol en el intestino más eficaz y más estudiado en pacientes humanos, tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos hipolipemiantes, entre ellos se encuentran resinas secuestradoras de ácidos biliares, fibratos y (principalmente) estatinas.[14,15,23,28,37]

Aunque aún se desconocen algunos aspectos acerca del mecanismo de acción de la ezetimiba, se sabe que este fármaco inhibe la actividad de la proteína transportadora de esteroles en el borde en cepillo del intestino delgado, lo cual se traduce en el bloqueo de la absorción intestinal de fitoesteroles y de colesterol, tanto del que proviene de la dieta como del secretado a partir de la bilis.[15,23,37,38,46] Este bloqueo disminuye el ingreso de colesterol al hígado, por lo que aumenta la expresión de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y, en consecuencia, disminuyen las concentraciones plasmáticas del colesterol unido a estas lipoproteínas (cLDL).[23,37]

La eficacia de la ezetimiba en monoterapia para la regularización del metabolismo lipídico es más bien modesta; reduce entre 18 y 20% las concentraciones plasmáticas de cLDL y entre 5 y 14% las de triglicéridos, con efectos muy poco significativos para el aumento (de sólo 1 a 5%) del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL).[23,37,38,42]

De ahí que, para incrementar estos efectos, preferiblemente se le utilice com-

binada con otros fármacos hipolipemiantes; tal y como se referirá posteriormente, en pacientes que no responden lo suficiente al manejo con estatinas o que muestran baja tolerabilidad a éstas, la combinación de ezetimiba con diferentes estatinas es altamente eficaz para la reducción del cLDL.[14,23,28,37,38,42] También se describirá posteriormente la eficacia de esta combinación para el control de las dislipidemias y la reducción del riesgo cardiovascular (RCV).

La **ezetimiba** es un fármaco bastante seguro, puesto que genera muy **pocos efectos secundarios** en menos de 1% de los pacientes tratados; los principales consisten en elevaciones reversibles de las enzimas hepáticas y en las concentraciones de creatincinasa (CK).[15,37,46] Los pacientes con enfermedad hepática o renal leve toleran adecuadamente el manejo con ezetimiba, sin embargo, dado que ésta se metaboliza principalmente en el hígado, está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática severa.[15,46]

Ácidos grasos poliinsaturados omega 3

Éstos son el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (ADH). El EPA y el ADH son absorbidos en el lumen intestinal para ser transportados por los quilomicrones; ya incorporados a esta lipoproteína, los dos ácidos constituyen 1 a 3% del colesterol esterificado, los fosfolípidos y los triglicéridos contenidos en ella (véanse la **Figura 1** y el **Cuadro 1**).[28]

En dosis altas, los ácidos grasos omega 3 reducen la síntesis hepática de triglicéridos y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) con lo que disminuyen discretamente las concentraciones plasmáticas del colesterol unido a éstas (cLDL) en personas sin dislipidemia. En pacientes con hipertrigliceridemia aislada (véase el **Cuadro 2**) disminuyen las concentraciones de triglicéridos en 20 a 45% (en algunos casos la reducción es de, incluso, más de 50%) y aumentan en 5 a 10% las de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL).[14,15,28,37,38]

Los efectos secundarios más frecuentemente reportados en relación con pacientes que consumen ácidos grasos poliinsaturados omega 3 incluyen alteraciones gastrointestinales (náuseas, diarrea), aumento en la ingesta de calorías (derivado de las altas dosis de estos agentes que son necesarias en el intento de control de la hipertrigliceridemia) y episodios hemorrágicos (relacionados con los efectos de estos ácidos sobre la función plaquetaria, con riesgo mayor en pacientes que toman anticoagulantes, incluido el ácido acetilsalicílico).[28,37]

Anticuerpos monoclonales

Alirocumab y **evolocumab** —inhibidores de la proteína PCSK9, **anticuerpos monoclonales,** o anticuerpos **anti-PCSK9**— son los fármacos de más reciente introducción en el arsenal terapéutico del que se dispone en la actualidad para el tratamiento de las dislipidemias.[47]

La proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (**PCSK9:** *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)* es el principal regulador del metabolismo del colesterol plasmático. Su síntesis ocurre principalmente en el hígado y en menor grado en el intestino; en cuanto comienza a circular en la sangre, la PCSK9 se une a los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) para degradarlos e impedir que sean reciclados en la membrana plasmática, en esta forma, disminuye significativamente el número de receptores de LDL hepáticos, por lo que el colesterol que podría unirse a las LDL a través de estos receptores (cLDL) se ve impedido para ello, lo cual permite su acumulación en la sangre y, por tanto, el aumento de sus concentraciones plasmáticas hasta el grado de producir hipercolesterolemia.[47-50]

En contraste, la inhibición de la actividad de la PCSK9 llevada a cabo por los anticuerpos monoclonales alirocumab y evolocumab impide la degradación de los receptores de LDL y reduce, en forma dependiente de la dosis utilizada, entre 45 y 60% las concentraciones plasmáticas de cLDL y en 25 a 30% las de Lp(a) (lipoproteína a) lo cual es un efecto útil para el tratamiento de la hipercolesterolemia; además, aumenta discretamente (en 7%) las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL).[47,49,50] Posteriormente, se referirán los resultados asociados con la combinación de anticuerpos monoclonales con estatinas, la cual es más eficaz que las respectivas monoterapias para la regularización del metabolismo lipídico y la reducción del riesgo cardiovascular (RCV).[48,51]

Los anticuerpos anti-PCSK9 han demostrado capacidad para reducir el volumen de la placa aterosclerótica (- 0.95 *vs.* + 0.05% con placebo) y producir la regresión de ésta (en 64.3% de pacientes *vs.* 47.3% con placebo); en estudios en los que se ha monitorizado a los pacientes durante dos años, han inducido reducciones netas de 15% en el objetivo compuesto por muerte por causas cardiovasculares, infarto agudo del miocardio (IAM), evento vascular cerebral (EVC), hospitalización por angina o necesidad de revascularización (en 11.3% de pacientes *vs.* 9.8% con placebo).[50]

En los estudios se ha concluido que estos anticuerpos monoclonales poseen

un perfil de seguridad excelente, puesto que generan en tan sólo 5% de los pacientes tratados episodios leves y transitorios de rinofaringitis o reacciones en el sitio de inyección; en menos de 1% de pacientes pueden producir episodios de confusión, problemas para mantener la atención, amnesia o alteraciones del pensamiento o de la percepción.[47,49,50]

Tratamiento actual de las dislipidemias mediante combinaciones farmacológicas sinérgicas

En la sección precedente se describieron las características de los fármacos empleados para el manejo conservador de las dislipidemias. Con el propósito de optimizar el tratamiento de estas enfermedades, se utilizan en la actualidad **combinaciones sinérgicas** de dichos fármacos. Esta sinergia consiste en **incrementar la eficacia** del tratamiento farmacológico mediante la combinación, procurando al mismo tiempo que el tratamiento combinado sea **más seguro** y **más tolerable** para los pacientes.

En el **Cuadro 9,** se especifican los datos principales acerca del comportamiento farmacológico de los agentes que intervienen en estas combinaciones sinérgicas: estatinas (**atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina**) combinadas con el inhibidor selectivo de la absorción de colesterol **ezetimiba,** o con los anticuerpos monoclonales **alirocumab** y **evolocumab.**[52-57]

Cuadro 9. Datos principales acerca del comportamiento farmacológico de los agentes utilizados actualmente en combinaciones sinérgicas para la optimización del tratamiento de los pacientes con dislipidemias.[52-57]

Fármaco	Absorción y biodisponibilidad	Volumen de distribución	Unión a proteínas	Metabolismo	Eliminación	Vida media terapéutica útil	Depuración
Estatinas							
Atorvastatina	Absorción muy rápida, para una concentración máxima (Cmáx) de 28 ng/mL, 1 o 2 h después de la administración oral, y una biodisponibilidad de 14%	380 L	≥ 98%	A través del sistema citocromo P450-3A4, principalmente en intestino e hígado	Principalmente en la bilis (sin recirculación enterohepática), y en mucho menor grado por vía renal	14 h (fármaco sin cambios) y 30 h (metabolitos)	625 mL/min
Rosuvastatina	En varones voluntarios sanos, absorción de 50%, para una Cmáx de 6.06 ng/mL a las 5 h de la administración oral, y una biodisponibilidad de 20%	134 L	88%, principalmente a albúmina	~10% sin cambios; 20 a 50% de los metabolitos activos, a través del sistema citocromo P450 CYP-2C9	En administración oral, 90% se elimina sin cambios en heces fecales; en administración intravenosa, a través de las vías renal (28%) y hepática (72%)	19 h (sin incrementos ante aumento de las dosis)	Dato aún no determinado
Simvastatina	Absorción rápida, para una Cmáx de 9.83 µg/mL, 1.44 h después de la administración oral, y un área bajo la curva (ABC) de 40.32 µg•h/L	Dato aún no determinado	~95%	En pared intestinal, hígado y plasma; metabolismo oxidativo y remanente mediados por los sistemas citocromo CYP-3A4, CYP-3A5, CYP-2C8 y CYP-2C9	Después de la administración oral, 60% en heces fecales y 13% en orina	4.85 h	Dato aún no determinado
Inhibidor selectivo de la absorción de colesterol							
Ezetimiba	En ayuno, absorción lenta, para una Cmáx de entre 3.4 y 5.5 ng/mL, 4 a 12 h después de la administración oral; el consumo simultáneo de alimentos ricos en grasas aumenta en 38% la Cmáx; no ha sido posible determinar la biodisponibilidad absoluta	107.5 L	Para el fármaco sin cambios, 99.5 a 99.8%; para los metabolitos, 87.8 a 92.0%	Rápido y extenso, mediante glucuronación, en intestino delgado e hígado	78% en heces fecales, y 11% en orina, después de la administración oral	22 h (tanto el fármaco sin cambios como sus metabolitos)	Dato aún no determinado
Anticuerpos monoclonales							
Alirocumab	Se absorbe en el transcurso de 3 a 7 días para una biodisponibilidad absoluta de 85%	En montos aún no bien determinados, se distribuye sobre todo en el sistema circulatorio, con mínima distribución extravascular	Biodisponibilidad total de 82%, después de la administración subcutánea a monos *cynomolgus*	Hasta el momento, no hay evidencia de que la coadministración con estatinas afecte las enzimas del sistema CYP-450	Dato aún no determinado	En monoterapia, 17 a 20 días; en combinación con estatinas, 12 días	Dato aún no determinado
Alirocumab	Se absorbe en el transcurso de 3 a 7 días para una biodisponibilidad absoluta de 85%	En montos aún no bien determinados, se distribuye sobre todo en el sistema circulatorio, con mínima distribución extravascular	Biodisponibilidad total de 82%, después de la administración subcutánea a monos *cynomolgus*	Hasta el momento, no hay evidencia de que la coadministración con estatinas afecte las enzimas del sis- tema CYP-450	Dato aún no determinado	En monoterapia, 17 a 20 días; en combinación con estatinas, 12 días	Dato aún no determinado

Evolocumab	Biodisponibilidad absoluta de 82%, después de la administración subcutánea a monos cynomolgus	Dato aún no determinado	Dato aún no determinado	Dato aún no determinado	Dato aún no determinado	Dato aún no determinado	Hasta el momento, sólo se sabe que, en voluntarios sanos, muestra una depuración no-lineal dependiente de la dosis, la cual disminuye cuando se reduce ésta

Combinación sinérgica de estatinas con inhibidor selectivo de la absorción intestinal de colesterol

En relación con este tema, los estudios clínicos se han enfocado en evaluar los efectos sobre el perfil lipídico y la reducción del riesgo cardiovascular (RCV) producidos por dosis bajas y altas de estatinas en monoterapia, comparados con los efectos inducidos por diferentes dosis de estatinas combinadas con ezetimiba en poblaciones diversas de pacientes: ancianos o no ancianos, con o sin antecedente reciente de enfermedad cardiovascular (ECV), con RCV alto o muy alto, con o sin diabetes mellitus (DM) o enfermedad renal crónica (ERC) y que reciben o no terapia de sustitución renal mediante hemodiálisis.

Evidencia clínica relacionada con atorvastatina en monoterapia o combinada con ezetimiba (Cuadro 10)[58-60]

Cuadro 10. Evidencia clínica relacionada con atorvastatina en monoterapia o combinada con ezetimiba.[58-60]

Tsujita y colaboradores (2015)			
Pacientes	**Tratamientos evaluados**	***Resultados de eficacia***	**Efectos secundarios**
246, de entre 30 y 85 años de edad, atendidos en 17 centros especializados de Japón, todos con historial reciente de intervención coronaria percutánea (ICP) por síndrome coronario agudo (SICA) o angina inestable, y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) > 100 mg/dL al inicio del estudio	Evaluación al inicio del estudio, a los 9 y los 12 meses desde el inicio de éste Dosis diarias de atorvastatina en monoterapia (20 a 80 mg, tituladas hasta obtener un cLDL < 70 mg/dL) *versus* Dosis diarias de atorvastatina + ezetimiba (10 mg)	***Reducción del colesterol total (CT):*** - 25 ± 17% con la combinación *vs.* - 18 ± 18% con la monoterapia ***Reducción del cLDL:*** - 40 ± 18% con la combinación *vs.* - 29 ± 24% con la monoterapia ***Reducción de los triglicéridos:*** - 14% con la combinación *vs.* - 9% con la monoterapia ***Aumento del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL):*** + 14 ± 26% con la combinación *vs.* + 11 ± 25% con la monoterapia ***Reducción en el volumen de la placa aterosclerótica:*** - 1.4% con la combinación *vs.* - 0.3% con la monoterapia ***Pacientes con regresión de la placa aterosclerótica:*** + 78% con la combinación *vs.* + 58% con la monoterapia	***Eccema:*** 0% con la combinación *vs.* 0.8% con la monoterapia ***Sensación de entumecimiento:*** 0.8% con la combinación *vs.* 0% con la monoterapia ***Episodios de gastritis:*** 0.8% con la combinación *vs.* 0.8% con la monoterapia

Japaridze y Sadunishvili (2017)			
Pacientes	**Tratamientos evaluados**	**Resultados de eficacia**	**Efectos secundarios**
323 pacientes de > 50 años de edad hospitalizados por SICA en los 14 días precedentes al inicio del estudio	Tratamiento durante 16 semanas Inducción inicial durante 28 días con atorvastatina en monoterapia (20 mg/día) 292 que lograron un cLDL de ≥ 70 mg/dL (135 mujeres y 157 hombres) fueron distribuidos al azar para recibir, hasta el final del estudio, atorvastatina (40 mg/día) + ezetimiba (10 mg día), o doble dosis de atorvastatina en monoterapia (80 mg/día)	***Media de reducción del cLDL al final del estudio:*** HOMBRES: - 38.4 mg/dL (con la monoterapia) *vs.* - 47.9 mg/dL (con la combinación) MUJERES: - 28.6 mg/dL (con la monoterapia) *vs.* - 47.1 mg/dL (con la combinación) ***Reducción de eventos cardiovasculares mayores (ECV-M) —muerte por causas cardiovasculares, infarto agudo del miocardio (IAM) no-fatal, hospitalización por angina inestable, revascularización coronaria, evento vascular cerebral (EVC) no-fatal—, en forma independiente del sexo:*** - 77.0% (con la monoterapia) *vs.* - 88.1% (con la combinación)	Tipos y prevalencias semejantes a los reportados por Tsujita: < 1% de casos de eccema, entumecimiento o gastritis

Metaanálisis de Ai y colaboradores (2018)			
Pacientes	**Tratamientos evaluados**	**Resultados de eficacia**	**Efectos secundarios**
5,206 participantes en 11 estudios clínicos	Monoterapias con atorvastatina (10, 20, 40 y 80 mg/día) *versus* Combinaciones de cada una de dichas dosis de atorvastatina con ezetimiba (10 mg/día)	***CT:*** Media de reducción adicional de - 9.51% con la combinación ***cLDL:*** Media de reducción adicional de - 15.38% con la combinación ***Triglicéridos:*** Media de reducción adicional de - 6.42% con la combinación ***cHDL:*** Media de aumento adicional de + 0.95% con la combinación ***Los mejores resultados se obtuvieron al combinar 10 mg de ezetimiba con 10 o con 20 mg de atorvastatina***	No reportados; los autores sólo consignan que las estatinas en monoterapia son seguras incluso en tratamientos prolongados y que —en vista de que son mínimas las interacciones medicamentosas con ezetimiba— la combinación cuenta con un perfil de seguridad aceptable

Conclusiones

Los resultados de estos estudios permiten concluir que la combinación sinérgica de atorvastatina y ezetimiba dispone de eficacia superior a la de la monoterapia con atorvastatina en dosis altas para:[58-60]

- Mejorar significativamente el perfil lipídico independientemente del sexo, la edad o el historial cardiovascular del paciente.
- Disminuir el volumen de la placa aterosclerótica e inducir la regresión de ésta en altas proporciones de pacientes.
- Reducir el riesgo cardiovascular (RCV) y la prevalencia de eventos cardiovasculares mayores tales como muerte por causas cardiovasculares, infarto agudo del miocardio (IAM) no fatal, hospitalización por angina inestable, revascularización coronaria y evento vascular cerebral (EVC) no fatal.

El perfil de seguridad de la combinación es favorable para el paciente y se relaciona con prevalencias muy bajas de efectos secundarios leves y transitorios.[58,59]

Evidencia clínica relacionada con rosuvastatina en monoterapia o combinada con ezetimiba

Posteriormente se referirán los efectos diferenciales de las combinaciones con ezetimiba de diferentes dosis de estatinas (incluida la rosuvastatina), comparados con los producidos por las monoterapias basadas en estatinas o utilizando alirocumab (en lugar de ezetimiba) en combinación con rosuvastatina. En el **Cuadro 11,** se resumen los resultados de un estudio en el que se compararon los efectos de diferentes dosis de rosuvastatina en monoterapia respecto de los efectos de la combinación de cada una de estas dosis con ezetimiba en pacientes con riesgo cardiovascular (RCV) alto o muy alto.[61]

Cuadro 11. Evidencia clínica relacionada con rosuvastatina en monoterapia o combinada con ezetimiba.[61]

Yang y colaboradores (2017)			
Pacientes	**Tratamientos evaluados**	**Resultados de eficacia**	**Efectos secundarios**
245, con riesgo cardiovascular (RCV) alto o muy alto	Duración de ocho semanas Monoterapias con rosuvastatina (5, 10 y 20 mg/día) *versus* Combinaciones de cada una de dichas dosis de rosuvastatina con ezetimiba (10 mg/día)	***Reducción del cLDL:*** - 45 a - 56% (mediana de - **51**%) con las monoterapias *vs.* - 58 a - 63% (mediana de - **60**%) con las combinaciones ***Estas reducciones en las concentraciones plasmáticas de cLDL fueron logradas por 64 a 87% (mediana de 73%) de pacientes con las monoterapias vs. 87 a 95% (mediana de 91%) con las combinaciones***	Sin diferencias significativas entre los diferentes grupos en tratamiento

Conclusiones

Los resultados de este estudio demuestran la superior eficacia de la combinación de diferentes dosis de rosuvastatina con ezetimiba, respecto de la de estas dosis de rosuvastatina en monoterapia, para:[61]

- Producir reducciones mucho más significativas en las concentraciones plasmáticas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en pacientes con riesgo cardiovascular (RCV) alto o muy alto.
- Lograr que proporciones mayores de pacientes alcancen dichas reducciones.

La alta eficacia hipolipemiante de las combinaciones se acompaña de un perfil de seguridad favorable para el paciente, manifestado por pocos efectos secundarios de consideración, semejantes a los asociados con el uso de las monoterapias basadas en ezetimiba o en diferentes dosis de rosuvastatina.[61]

Evidencia clínica relacionada con simvastatina en monoterapia o combinada con ezetimiba en diferentes grupos de pacientes con énfasis en poblaciones especiales (Cuadro 12)[62-65]

Cuadro 12. Evidencia clínica relacionada con simvastatina en monoterapia o combinada con ezetimiba, con énfasis en poblaciones especiales.[62-65]

Bardini y colaboradores (2010)			
Pacientes	**Tratamientos evaluados**	**Resultados de eficacia**	**Efectos secundarios**
93 hombres y mujeres de entre 18 y 75 años de edad, con diabetes mellitus (DM), antecedentes de enfermedad coronaria, alto riesgo cardiovascular (RCV) y dislipidemia manejada con monoterapia basada en simvastatina (20 mg/día), bien tolerada, aunque sin eficacia suficiente	Tratamiento durante seis semanas Monoterapia con simvastatina (40 mg/día) *versus* Combinación de simvastatina (20 mg/día) + ezetimiba (10 mg/día)	***Reducción del colesterol total (CT):*** - 20.6% con la combinación *vs.* - 13.2% con la monoterapia ***Reducción del cLDL:*** - 32.2% con la combinación *vs..* - 20.8% con la monoterapia ***Pacientes que lograron un cLDL < 100 mg/dL:*** 78.4% con la combinación *vs.* 60% con la monoterapia ***Reducción de los triglicéridos:*** - 8.5% con la combinación *vs.* - 1.8% con la monoterapia ***Aumento del cHDL:*** + 0.85% con la combinación *vs.* + 0.80% con la monoterapia	*Leves y transitorios en 6.0% de pacientes con la monoterapia vs. 7.5% con la combinación; el más significativo (alteración en el índice alanina/aspartato aminotransferasa y en la creatincinasa) se presentó en tan sólo un paciente tratado con la combinación*
Lee y colaboradores (2018)			
Pacientes	**Tratamientos evaluados**	**Resultados de eficacia**	**Efectos secundarios**
3,674 adultos (30% de ellos con DM), tratados durante por lo menos 6 meses con simvastatina en monoterapia (20 mg/día), o con la combinación de esta dosis de simvastatina + ezetimiba (10 mg/día)	Estudio retrospectivo enfocado en determinar la magnitud del riesgo de evento cardiovascular mayor (ECV-M) en pacientes con o sin DM tratados con la monoterapia respecto de los tratados con la combinación	***Partiendo de la definición de ECV-M como el compuesto de muerte por causa cardiovascular, infarto agudo del miocardio (IAM) no-fatal, hospitalización por angina inestable, necesidad de revascularización coronaria, o evento vascular cerebral (EVC) no-fatal y no-hemorrágico:*** Fue mayor el riesgo para un ECV-M entre los pacientes con DM tratados con la monoterapia (riesgo relativo [RR]: 1.23) La combinación redujo en forma significativa el riesgo para un ECV-M tanto en aquellos con DM (RR: 0.60) como sin DM (RR: 0.76)	***No reportados***
Baigent y colaboradores (2011)			
Pacientes	**Tratamientos evaluados**	**Resultados de eficacia**	**Efectos secundarios**
9,270, con edad promedio de 62 años, 63% de ellos varones, todos con enfermedad renal crónica (ERC), 32.6% con hemodiálisis 23% padecía DM y 85% no tenía antecedentes de angina, EVC, o enfermedad arterial periférica (EAP)	Monitoreo durante un promedio de 4.9 años de pacientes tratados con: Simvastatina (20 mg/día) + ezetimiba (10 mg/día) *versus* Placebo	***Reducción en la prevalencia de eventos ateroscleróticos mayores:*** - 17.0% con la combinación *vs.* - 13.4% con placebo ***Prevalencia de IAM no fatal o muerte por enfermedad coronaria:*** 4.6% con la combinación *vs.* 5.0% con placebo ***Prevalencia de EVC no hemorrágico:*** 2.8% con la combinación *vs.* 3.8% con placebo ***Prevalencia de revascularización coronaria:*** 6.1% con la combinación *vs.* 7.6% con placebo	***Miopatía (0.2% con la combinación vs. 0.1% con placebo)*** ***Rabdomiólisis (0.1% con la combinación vs. 0% con placebo)***

Bach y colaboradores (2019)			
Pacientes	**Tratamientos evaluados**	**Resultados de eficacia**	**Efectos secundarios**
18,144 con hospitalización reciente por síndrome coronario agudo (SICA), de diferentes edades: 50 a 64 años (43.9%), 65 a 74 años (28.5%), y ≥ 75 años (15.4%)	Monitoreo durante un promedio de seis años de pacientes de diferentes edades tratados con: Monoterapia con simvastatina (40 mg/día) *versus* Combinación de simvastatina (40 mg/día) + ezetimiba (10 mg/día)	*Tasas de ECV-M a siete años, en función de la edad del paciente:* **50 a 64 años:** 29.9% con la combinación *vs.* 30.8% con la monoterapia **65 a 74 años:** 35.1% con la combinación *vs.* 35.8% con la monoterapia ≥ **75 años:** 38.9% con la combinación *vs.* 47.6% con la monoterapia *Reducción absoluta en la prevalencia de ECV-M en función de la edad del paciente:* **50 a 64 años:** - 0.9% **65 a 74 años:** - 0.8% ≥ **75 años:** - 8.7%	***Prevalencias bajas dependientes de la edad:*** **Elevación de enzimas hepáticas** *(2.0 a 3.4% con la monoterapia vs. 2.3 a 2.5% con la combinación),* **miopatía** *(0.1 a 0.2% con la monoterapia vs. 0.1 a 0.3% con la combinación),* **rabdomiólisis** *(0.1 a 0.4% con la monoterapia vs. 0.1 a 0.2% con la combinación)*

Conclusiones

Los resultados de estos estudios demuestran que la eficacia de la combinación sinérgica de simvastatina y ezetimiba es significativamente superior a la de simvastatina en monoterapia y al placebo para:[62-65]

- Lograr que altas proporciones de pacientes con alto riesgo cardiovascular (RCV), con o sin historial de eventos cardiovasculares mayores (ECV-M), alcancen las metas terapéuticas, incluidos aquellos ubicados en poblaciones especiales: con diabetes mellitus (DM) o enfermedad renal crónica (ERC), y pacientes ancianos.
- (Más aún, en estas poblaciones especiales, es más significativo el impacto positivo de la combinación para reducir la incidencia de eventos ateroscleróticos mayores y disminuir las tasas de ECV-M a siete años.)
- Permitir la reducción en las dosis de simvastatina.

Esta combinación sinérgica se acompaña de un perfil de seguridad favorable para el paciente, puesto que genera índices muy bajos de efectos secundarios.[62-65]

Evidencia clínica relacionada con los efectos diferenciales de estatinas en monoterapia *vs.* aumento de estas dosis en monoterapia *vs.* combinación de diferentes dosis de estatinas con ezetimiba (Cuadro 13)[66-68]

Cuadro 13. Evidencia clínica relacionada con los efectos diferenciales de estatinas en monoterapia *vs.* aumento de estas dosis en monoterapia *vs.* combinación de diferentes dosis de estatinas con ezetimiba.[66-68]

Foody y colaboradores (2013)			
Pacientes	Tratamientos evaluados	Resultados de eficacia	Efectos secundarios
15,365 adultos, con coronariopatía activa o riesgo cardiovascular (RCV) alto o muy alto en los 12 meses previos al inicio del estudio, dentro de un rango de edad de 56.2 a 57.1 años, 65% de ellos hombres, y altas prevalencias de diabetes mellitus (DM: 44.0 a 69.0%) o insuficiencia cardiaca crónica (ICC: 32.6 a 63.1%), monitoreados entre 2002 y 2009, y tratados antes del inicio del análisis con monoterapias basadas en: Atorvastatina (10 a 80 mg/día) o Rosuvastatina (5 a 40 mg/día) o Simvastatina (5 a 40 mg/día)	Aumento de las dosis basales (duplicación de éstas en la mayor parte de los casos) de las respectivas estatinas (o cambio a otra estatina con mayor intensidad hipolipemiante, véase el **Cuadro 8**) en 13,053 pacientes, en el intento de lograr y mantener un colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) < 100 mg/dL *versus* Combinación de las dosis basales de las estatinas (o de dosis reducidas de éstas) + ezetimiba (en la dosis usual de 10 mg/día) en 2,312 pacientes	***Reducciones en las concentraciones de cLDL por grupo en tratamiento:*** **Atorvastatina:** - 13.3 mg dL (con la monoterapia) *vs.* - 32.6 mg/dL (con la combinación) **Rosuvastatina:** - 19.3 mg dL (con la monoterapia) *vs.* - 32.3 mg/dL (con la combinación) **Simvastatina:** - 13.3 mg dL (con la monoterapia) *vs.* - 33.4 mg/dL (con la combinación) *La reducción promedio del cLDL con las* **monoterapias** *fue de* **- 15.3 mg/dL,** *y la reducción promedio del cLDL con las* **combinaciones** *de* **- 32.7 mg/dL**	*No reportados*
Ballantyne y colaboradores (2014)			
Pacientes	Tratamientos evaluados	Resultados de eficacia	Efectos secundarios
833 con coronariopatía activa o RCV alto	Después de seis semanas de inducción, con dieta baja en grasas, en una segunda fase de inducción (también de seis semanas) los participantes fueron manejados con monoterapias basadas en rosuvastatina (10 o 20 mg/día) o simvastatina (40 u 80 mg/día) Al final de las 12 semanas de inducción, fueron distribuidos al azar para recibir tratamiento, durante otras seis semanas, con: La combinación de dichas estatinas en las dosis indicadas + ezetimiba (10 mg/día)	***Reducción del cLDL:*** Las combinaciones produjeron reducciones de entre 10 y 14% superiores a las logradas con las monoterapias; en algunos pacientes, el efecto fue relativamente mayor al emplear las combinaciones que incluían rosuvastatina ***Las dos combinaciones produjeron también reducciones en el volumen y la actividad de otras moléculas aterogénicas relacionadas con el metabolismo del colesterol (fosfolipasa A2, colesterol libre, 7-cetocolesterol)***	*Elevación transitoria de las enzimas hepáticas*

Ballantyne y colaboradores (2014)			
Pacientes	Tratamientos evaluados	Resultados de eficacia	Efectos secundarios
1,047 con coronariopatía activa o RCV alto, y cLDL también alto (≥ 130 mg/dL)	Análisis *post hoc* de dos diferentes estudios enfocados en determinar qué proporción de pacientes logra las metas de cLDL < 100 y < 70 mg/dL después de seis semanas de tratamiento con: Monoterapia con atorvastatina (10 mg/día) *versus* Monoterapia con simvastatina (10 mg/día) *versus* Combinación de simvastatina (10 o 40 mg/día) con ezetimiba (10 mg/día)	***Reducciones en las concentraciones de cLDL:*** - 46 a - 59% (con las dos combinaciones) *vs.* - 38% (con simvastatina en monoterapia) *vs.* - 37% (con atorvastatina en monoterapia) ***Proporciones de pacientes que lograron la meta de cLDL < 100 mg/dL:*** 70 a 75% (con 10 mg de simvastatina + ezetimiba) *vs.* 88% (con 40 mg de simvastatina + ezetimiba) ***Proporciones de pacientes que lograron la meta de cLDL < 70 mg/dL:*** 59% (con 20 mg de simvastatina) *vs.* 20 a 25% (con 10 mg de simvastatina + ezetimiba) *vs.* 5% (con 10 mg de atorvastatina, o con 20 mg de simvastatina) ***Con las combinaciones:*** Mayores reducciones de colesterol total (CT), apolipoproteína B (Apo B), colesterol no-HDL y triglicéridos, y aumentos más significativos del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)	***Elevación transitoria de las enzimas hepáticas***

Conclusiones

Tomando como fundamento los resultados de estos estudios, puede concluirse válidamente que:[66-68]

- Respecto de las monoterapias basadas en estatinas, en pacientes con coronariopatía activa o riesgo cardiovascular (RCV) alto/muy alto, con o sin comorbilidades cardiometabólicas importantes, el tratamiento sinérgico combinado de estatinas con ezetimiba incrementa en 2.5 a 3.2 veces la probabilidad de lograr la meta recomendada de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) < 100 mg/dL, o la opcional de < 70 mg/dL.
- Las combinaciones de estatina con ezetimiba evaluadas en estos estudios disponen de eficacia equiparable para la regularización de las concentraciones plasmáticas de cLDL y la reducción en el volumen y la actividad de otras moléculas aterogénicas relacionadas con el metabolismo del colesterol.
- El uso de las combinaciones permite reducir la dosis de estatina y evita la necesidad de continuar el tratamiento con otra estatina dotada de mayor intensidad para la reducción del cLDL (véase el Cuadro 8).

Al comparar con la duplicación de las dosis de estatina en monoterapia, el perfil de seguridad de la combinación es más favorable para el paciente.[66-68]

Combinación sinérgica de estatinas con inhibidores de la proteína PCSK9 (anticuerpos monoclonales)

Se han realizado estudios diseñados para comparar los efectos de la monoterapia con rosuvastatina en dosis altas respecto de los asociados con diferentes dosis de rosuvastatina combinadas con ezetimiba o con el anticuerpo monoclonal alirocumab (**Cuadro 14**).[69] En el **Cuadro 15,** se muestran los resultados obtenidos al utilizar otras combinaciones de estatinas con anticuerpos monoclonales.[70,71]

Cuadro 14. Evidencia clínica relacionada con rosuvastatina en monoterapia o combinada con ezetimiba o con el anticuerpo monoclonal alirocumab.[69]

Farnier y colaboradores (2016)			
Pacientes	**Tratamientos evaluados**	**Resultados de eficacia**	**Efectos secundarios**
305 con enfermedad cardiovascular (ECV) activa y cLDL ≥ 70 mg/dL, o con factores de RCV y cLDL ≥ 100 mg/dL, tratados antes del inicio del estudio con rosuvastatina en monoterapia (10 o 20 mg/día)	Durante 24 semanas: Monoterapia con rosuvastatina duplicando las dosis basales diarias *versus* Combinación de las dosis basales de rosuvastatina + ezetimiba (10 mg/día) *versus* Combinación de las dosis basales de rosuvastatina + alirocumab (75 mg cada dos semanas, por vía subcutánea: a los pacientes que recibieron alirocumab y no lograron en la semana 12 las metas de cLDL < 100 o < 70 mg/dL, se les aumentó la dosis de alirocumab a 150 mg cada dos semanas)	***Reducciones en el cLDL:*** **ROSUVASTATINA BASAL DE 10 mg:** - 50.6% (alirocumab + dosis basal de rosuvastatina) *vs.* - 16.3% (doble dosis basal de rosuvastatina) *vs.* - 14.4% (dosis basal de rosuvastatina + ezetimiba) **ROSUVASTATINA BASAL DE 20 mg:** - 36.3% (alirocumab + dosis basal de rosuvastatina) *vs.* - 15.9% (doble dosis basal de rosuvastatina) *vs.* - 11.0% (dosis basal de rosuvastatina + ezetimiba) *Sólo en* **20%** *de pacientes fue necesario* aumentar la dosis de alirocumab *Proporciones de pacientes que lograron las metas de reducción del cDL:* **84.9%** *de los tratados con rosuvastatina basal de* **10 mg,** *y* **66.7%** *de los que recibían* **20 mg** *de rosuvastatina en la situación basal*	***Rinofaringitis:*** 6.9% *(con doble dosis de rosuvastatina) vs.* 5.0% *(al agregar ezetimiba) vs.* 3.9% *(al agregar alirocumab)* ***Infección respiratoria alta:*** 8.9% *(con doble dosis de rosuvastatina) vs.* 5.8% *(al agregar alirocumab) vs.* 4.0% *(al agregar ezetimiba)* ***Mareo:*** 5.0% *(con doble dosis de rosuvastatina) vs.* 2.9% *(al agregar alirocumab) vs.* 2.0% *(al agregar ezetimiba)* ***Dolor en extremidades:*** **7.9%** *(con doble dosis de rosuvastatina) vs.* **3.0%** *(al agregar ezetimiba) vs.* **1.9%** *(al agregar alirocumab)*
Conclusiones: La combinación de dosis baja de estatina con dosis estándar del anticuerpo monoclonal alirocumab mostró en este estudio mayor eficacia que la del agregado de ezetimiba para producir reducciones más significativas del cLDL y lograr que mayores proporciones de pacientes alcanzaran las metas recomendadas de cLDL.[69] Esta combinación de estatina y anticuerpo monoclonal es segura y tolerable para el paciente.[69]			

Cuadro 15. Evidencia clínica relacionada con los efectos de diferentes dosis de estatinas en monoterapia *vs.* aumento de estas dosis en monoterapia *vs.* combinación de diferentes dosis de estatinas con ezetimiba o con los anticuerpos monoclonales alirocumab o evolocumab.[70,71]

Bays y colaboradores (2015)			
Pacientes	**Tratamientos evaluados**	**Resultados de eficacia**	**Efectos secundarios**
335 con riesgo cardiovascular (RCV) muy alto y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ≥ 70 mg/dL, o RCV alto y cLDL ≥ 100 mg/dL, en tratamiento basal con atorvastatina (20 o 40 mg/día)	Durante 24 semanas de tratamiento, y otras ocho semanas de seguimiento: Duplicación de la dosis de atorvastatina *versus* Cambio a rosuvastatina (40 mg/día) en pacientes con 40 mg/día de atorvastatina *versus* Atorvastatina (20 mg/día) + ezetimiba (10 mg/día) *versus* Atorvastatina (20 mg/día) + alirocumab (75 mg cada dos semanas: a los pacientes que recibieron alirocumab y no lograron en la semana 12 las metas de cLDL < 100 o < 70 mg/dL, se les aumentó la dosis de alirocumab a 150 mg cada dos semanas)	***Reducción en las concentraciones de cLDL:* - 54%** *(alirocumab +* **40** *mg/día de atorvastatina) vs.* **- 44.1%** *(alirocumab + 20 mg/día de atorvastatina) vs.* **- 21.4** *(cambio de atorvastatina a rosuvastatina) vs.* **- 20.5%** *(ezetimiba +* **20** *mg/día de atorvastatina) vs.* **- 22.6** *(ezetimiba +* **40** *mg/día de atorvastatina) vs.* **- 4.8 a - 5.0%** *(duplicación de la dosis de atorvastatina)* *Sólo en* **14%** *de pacientes fue necesario* **aumentar la dosis de alirocumab** *Proporciones de pacientes tratados con alirocumab que lograron las metas de reducción del cDL:* **87.2%** *de los tratados con atorvastatina basal de* **20 mg/día** *vs.* **84.6%** *de los que recibían* **40 mg/día** *de atorvastatina en la situación basal*	***Efectos leves y transitorios en ≥ 5% de pacientes:*** ***Lumbalgia*** *(6.7% con alirocumab, 4.7% con doble dosis de atorvastatina o con rosuvastatina, y 3.0% con ezetimiba)* ***Rinofaringitis*** *(5.4% con doble dosis de atorvastatina o con rosuvastatina, 4.8% con alirocumab, y 3.0% con ezetimiba)* ***Infección respiratoria alta*** *(8.9% con ezetimiba, 4.8% con alirocumab, y 4.7% con doble dosis de atorvastatina o con rosuvastatina)* ***Episodios de hipertensión arterial*** *(5.9% con ezetimiba, 4.8% con alirocumab, y 0.7% con doble dosis de atorvastatina o con rosuvastatina)* ***Infección genitourinaria*** *(7.9% con ezetimiba, 5.4% con doble dosis de atorvastatina o con rosuvastatina, y 2.9% con alirocumab)* ***Diarrea*** *(5.4% con doble dosis de atorvastatina o con rosuvastatina, 3.0% con ezetimiba, y 1.9% con alirocumab)* ***Náuseas*** *(7.4% con doble dosis de atorvastatina o con rosuvastatina, 4.0% con ezetimiba, y 1.0% con alirocumab)*

Robinson y colaboradores (2014)			
Pacientes	**Tratamientos evaluados**	**Resultados de eficacia**	**Efectos secundarios**
2,067 con hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia mixta (véase el **Cuadro 2**), atendidos en 198 centros de 17 diferentes países, con factores de riesgo cardiovascular (RCV), tratados antes del inicio del estudio con estatina de baja intensidad (41%) o estatina de alta intensidad (29%), y 30% de ellos sin tratamiento con estatina	Inducción durante cuatro semanas con dosis únicas diarias de **estatina de intensidad moderada** (atorvastatina [10 mg], simvastatina [40 mg] o rosuvastatina [5 mg]), o de **estatina de alta intensidad** (atorvastatina [80 mg] o rosuvastatina [40 mg]) (véase el **Cuadro 8**) Tratamiento durante otras ocho semanas con: Combinación de las dos dosis de atorvastatina citadas (moderada o alta intensidad) + ezetimiba (10 mg/día), o placebo *versus* Combinación de simvastatina o rosuvastatina de intensidad moderada (o rosuvastatina de alta intensidad) + evolocumab (140 mg cada dos semanas, o 420 mg cada mes), o placebo	***Media de reducción en las concentraciones de cLDL entre las semanas 10 y 12 de tratamiento:*** *Evolocumab (140 mg, cada dos semanas):* **- 75%** (al combinar con estatina de intensidad moderada o alta) *vs.* **- 66%** (al comparar con placebo) ***Evolocumab (420 mg, cada mes):*** **- 75%** (al combinar con estatina de intensidad moderada o alta) *vs.* **- 63%** (al comparar con placebo) ***Ezetimiba (10 mg/día):*** **- 17%** (al combinar con atorvastatina de intensidad moderada [10 mg/día) *vs.* **- 24%** (al combinar con atorvastatina de intensidad alta [80 mg/día)	***Efectos leves y transitorios:*** *40% con ezetimiba vs. 36% con evolocumab vs. 39% con placebo* ***Muy baja prevalencia (en < 2% de los pacientes tratados con evolocumab); los principales fueron:*** artralgia, cefalea, dolor en extremidades, espasmos musculares, y lumbalgia

Conclusiones

- Respecto del manejo con doble dosis de atorvastatina, cambio de atorvastatina a rosuvastatina o atorvastatina más ezetimiba, la combinación de dosis baja de atorvasatina y alirocumab produce reducciones más significativas en las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), se relaciona con mayores proporciones de pacientes que logran las metas terapéuticas de cLDL, y dispone de un perfil de seguridad y tolerabilidad más favorable para el paciente.[70]
- La combinación de evolocumab con estatina de intensidad moderada o alta produce reducciones significativas en las concentraciones de cLDL, y estas reducciones son superiores a las inducidas por la combinación de ezetimiba con atorvastatina de intensidad moderada o alta; esta eficacia se acompaña de un favorable perfil de seguridad y tolerabilidad para el paciente al utilizar el tratamiento combinado que incluye a evolocumab.[71]

Investigaciones en curso y tratamiento de las dislipidemias en el futuro inmediato

La búsqueda de la evidencia publicada y concentrada hasta 2020 en las bases de información médica *Clinical Key, PubMed, PubMed Central* y *SciELO* acerca de las investigaciones en curso sobre el manejo de las dislipidemias arroja predominantemente resultados referentes a los tratamientos dirigidos a los objetivos moleculares reseñados a continuación.[48]

- **Pemafibrato.**[48] A diferencia de los fibratos convencionales utilizados para el manejo de la hipertrigliceridemia y las concentraciones bajas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), cuyos efectos se describieron previamente, el pemafibrato ha demostrado mayor selectividad y actividad superior sobre los receptores nucleares activados por proliferadores del peroxisoma (PPAR); estas características permiten al pemafibrato contar con menos interacciones con otros medicamentos y utilizarlo en pacientes con enfermedad renal puesto que no se elimina por la vía renal, sino a través de la bilis. Los efectos de este fármaco continúan evaluándose en estudios clínicos con grandes poblaciones de pacientes que, además de hipertrigliceridemia, padecen diabetes mellitus de tipo 2 (DM2).
- **Probable intervención sobre el gen *ASGR1*.**[48] Aún se desconocen los mecanismos mediante los cuales este gen puede reducir la aterosclerosis y el impacto de la coronariopatía en pacientes con concentraciones alteradas de colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad (no-cHDL), colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y triglicéridos. Este gen es un objetivo molecular al que continúa estudiándosele.
- **Inhibidores de las proteínas semejantes a angiopoyetina (iPS-ANG).**[48] En animales de experimentación, la inhibición en la síntesis de la PS-ANG de tipo 3 (PS-ANG-3) por medio de moléculas denominadas oligonucleótidos sin sentido disminuye las concentraciones de lipoproteínas aterogénicas y reduce el proceso de aterosclerosis; estos efectos se han observado también en humanos y actualmente continúan analizándose los resultados de un estudio en pacientes con hipertrigliceridemia en quienes la inhibición en la actividad de la PS-ANG-3 redujo las concentraciones plasmáticas de triglicéridos; en voluntarios sanos y en pacientes con hipercolesterolemia primaria, la inhibición en la actividad de esta proteína ha demostrado capacidad para la reducción de los triglicéridos, el no-cHDL y el cLDL.

- **Inhibidores de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (iPTEC).**[48] En más de 30,000 pacientes monitoreados durante cuatro años, el iPTEC anacetrapib demostró eficacia para reducir las concentraciones de apolipoproteína B (Apo B) y de colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad (no-cHDL); aunque en el tejido adiposo de animales de experimentación este fármaco puede permanecer hasta 35 semanas, en humanos su vida útil terapéutica es muy corta. Han debido suspenderse los estudios con otros iPTEC tales como dalcetrapib (porque no reduce significativamente el CLDL), evacetrapib (por su baja eficacia para la regularización del metabolismo lipídico) y torcetrapib (por su gran cantidad de efectos secundarios).
- **Inhibidores de la proteína PCSK9.**[48-50] En páginas previas se describieron las características, el comportamiento farmacológico y los efectos de los inhibidores de la proteína PCSK9, o anticuerpos monoclonales, alirocumab y evolocumab.

  Un tercer anticuerpo monoclonal (bococizumab) demostró inicialmente superioridad sobre placebo para reducir las concentraciones de cLDL, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con hipercolesterolemia; sin embargo, los estudios con bococizumab debieron suspenderse debido a que los anticuerpos formados contra este fármaco en una alta proporción de los pacientes limitaban su eficacia como inhibidor de la proteína PCSK9 y, por tanto, su capacidad para regularizar el metabolismo lipídico de los pacientes con dislipidemia.

  Se han evaluado en grandes poblaciones los efectos de inclisiran, inhibidor de la síntesis hepática de la proteína PCSK9 que, en las investigaciones iniciales, redujo en hasta 75% el cLDL durante seis meses sin generar efectos secundarios de importancia clínica, además de que podría administrársele cada 3 a 8 meses, lo cual sería bastante ventajoso para los pacientes que lo utilizaran.

  Otras estrategias en estudio para la reducción del cLDL derivada de la inhibición en la síntesis o la actividad de la PCSK9 son la edición genómica, e incluso el desarrollo de una vacuna anti-PCSK9.
- **Inhibición de la acetil coenzima de tipo A (acetil-CoA) mediante ácido bempedoico (ETC-1002).**[48] Los efectos inmediatos de la inhibición de la acetil-CoA desarrollada por el ETC-1002 son la disminución en la síntesis de colesterol y de ácidos grasos. En pacientes con hipercolesterolemia, el ETC-1002 administrado en monoterapia puede reducir en 27 a 30% las concentraciones de cLDL y al

combinarlo con ezetimiba la reducción es mayor (de hasta 50%).

En experimentos con animales y en estudios con reducidas poblaciones de pacientes humanos con hipercolesterolemia o dislipemia mixta e intolerancia a las estatinas o contraindicación de éstas, este agente incrementa la expresión de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL), con lo que disminuye las concentraciones del colesterol unido a ellas (cLDL), además de que cuenta con efectos favorables para la reducción de la aterosclerosis. Sin embargo, aún hacen falta más estudios con grandes poblaciones de pacientes humanos con el propósito de determinar la magnitud de su eficacia para la disminución del riesgo cardiovascular (RCV).

- **Inhibición de la apolipoproteína C de tipo III (Apo C-III).**[48] Volanesorsen, inhibidor de la Apo C-III, ha demostrado capacidad de reducción de las concentraciones de triglicéridos en pacientes con DM2 e hipertrigliceridemia severa, además de disminución en la prevalencia de efectos secundarios (incluida la pancreatitis). Aunque los organismos regulatorios de Europa lo han aprobado para el manejo del síndrome de quilomicronemia familiar, en otras regiones continúa evaluándose la posibilidad de su aprobación.
- **Inhibición de la enzima acetil-CoA-carboxilasa mediante gemcabene.**[48] En experimentos con animales, el gemcabene ha demostrado capacidad para aumentar las concentraciones de cHDL. En estudios pequeños en los que han intervenido pacientes humanos con diversas manifestaciones de hipercolesterolemia, este fármaco ha demostrado capacidad para reducir las concentraciones de cLDL, proteína C reactiva (PCR) y triglicéridos, y en otras poblaciones de pacientes (hombres o mujeres posmenopáusicas) ha exhibido también estos efectos al combinarlo con estatinas.
- **Inhibición de la enzima diacilglicerol-aciltransferasa (DGAT).**[48] El pradigastat puede mejorar el perfil lipídico (principalmente, reduciendo en ayuno hasta 70% de triglicéridos) en personas con hipertrigliceridemia severa u obesidad; sin embargo, aún existen reticencias para su uso debido a la alta frecuencia con la que produce efectos secundarios de tipo gastrointestinal.
- **Apolipoproteína humana de tipo 1 (Apo A1).**[48] La Apo A1 CSL112 puede contribuir con la regularización del metabolismo del colesterol, la estabilización de la placa aterosclerótica y la regresión de ésta en pacientes que han experimentado un infarto agudo del miocardio (IAM); en pacientes con enfermedad cardiovascular

aterosclerótica (ECV-A) ha demostrado resultados promisorios pendientes de comprobación en nuevos estudios clínicos.

Panorama sinóptico y puntos destacados

- Aun cuando los lípidos plasmáticos desempeñan un papel crucial para la estructura y el sano metabolismo del organismo humano, la alteración en el equilibrio de sus concentraciones plasmáticas y en su funcionamiento genera diferentes tipos de dislipidemias, las cuales son enfermedades que muestran altas prevalencias en la población.
- Son indispensables la identificación, la prevención y el tratamiento oportuno de las distintas dislipidemias en la medida en que éstas aumentan significativamente el riesgo de padecimiento de enfermedades cardiovasculares altamente prevalentes y asociadas con una mortalidad elevada.
- En el transcurso de por lo menos un siglo de investigación ininterrumpida, no sólo se ha demostrado que existe una relación continua entre la presencia de dislipidemia y el aumento del riesgo cardiovascular (mediado en forma determinante por la aterosclerosis o enfermedad aterosclerótica), sino que también se han identificado rangos óptimos o deseables de concentraciones plasmáticas de los lípidos circulantes en la sangre, además de rangos que definen a las dislipidemias e incrementan el riesgo cardiovascular.
- En esas investigaciones, también se ha definido el impacto de diferentes factores de riesgo para el inicio y la perpetuación de las dislipidemias y el riesgo cardiovascular asociado, en forma tal que en la actualidad es posible calcular la magnitud de ese riesgo mediante diferentes escalas (escalas de riesgo cardiovascular) y plantear metas terapéuticas dirigidas para la regularización del metabolismo lipídico, la prevención y el tratamiento de las dislipidemias, y la prevención de las enfermedades cardiovasculares y la morbimortalidad asociada con éstas.
- Los fármacos empleados para el manejo conservador del paciente con dislipidemia son las estatinas, los fibratos, las resinas secuestradoras de ácidos biliares, los inhibidores de la absorción intestinal de colesterol y los ácidos grasos poliinsaturados omega 3; más recientemente, se han incorporado a este arsenal terapéutico los inhibidores de la proteína PCSK9 (anticuerpos monoclonales).
- Estos fármacos disponen de mecanismos de acción diversos y en los estudios clínicos han demostrado diferentes grados de eficacia y de seguridad/tolerabilidad para el manejo del paciente con dislipidemia.
- Con el propósito de optimizar el tratamiento de las dislipidemias, se utilizan hoy en día combinaciones sinérgicas de dichos fármacos.
- Esta sinergia consiste en incrementar la eficacia del tratamiento farmacológico mediante la combinación, procurando al mismo tiempo que el tratamiento combinado sea más seguro y más tolerable para los pacientes.
- Destacan por su eficacia y su seguridad las combinaciones sinérgicas de estatinas (atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina) con el inhibidor selectivo de la absorción de colesterol ezetimiba, o con los anticuerpos monoclonales alirocumab y evolocumab.
- En una considerable cantidad de estudios clínicos bien diseñados y conducidos con la participación de miles de pacientes, tales combinaciones farmacológicas sinérgicas han demostrado eficacia superior a la de estos fármacos administrados en monoterapia para:
    - Regularizar el metabolismo lipídico reduciendo las concentraciones de lípidos promotores de daños ateroscleróticos y aumentando las de lípidos que contrarrestan dicho daño.
    - Reducir las dosis de fármacos ante los cuales algunos pacientes han mostrado una baja tolerabilidad.
    - Lograr que altas proporciones de pacientes logren las metas terapéuticas dirigidas al control eficaz de las dislipidemias.
    - Proporcionar un perfil de seguridad y tolerabilidad mucho más favorable para el paciente.
    - Reducir significativamente el riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares y de la morbimortalidad asociada con éstas.
- Continúan evaluándose nuevas estrategias para el manejo de las dislipidemias, basadas en el uso del pemafibrato, la intervención sobre la apolipoproteína humana de tipo 1 (Apo A1) o sobre el gen ASGR1, y la inhibición de diferentes objetivos moleculares: la acetil coenzima de tipo A (acetil-CoA) mediante ácido bempedoico (ETC-1002), la apolipoproteína C de tipo III (Apo C-III), la enzima acetil-CoA-carboxilasa mediante gemcabene, la enzima diacilglicerol-aciltransferasa (DGAT), la proteína transferidora de ésteres de colesterol (PTEC), las proteínas semejantes a angiopoyetina (PS-ANG), y nuevos inhibidores de la síntesis y/o la actividad de la proteína PCSK9.

Referencias

1. **Argüeso-Armesto R, Díaz-Díaz JL, Díaz-Peromingo JA, *et al.*** Lípidos, colesterol y lipoproteínas. *Galicia Clin* 2011; 72 (Supl.1): S7-17.

2. "Lípidos, membranas y transporte celular." En: Mathews CK, Van Holde KE, Ahern KG. *Bioquímica.* Pearson Educación, Madrid, 3ª ed., 2002; cap. 10; pp. 353-400.

3. "Metabolismo lipídico I: ácidos grasos, triacilgliceroles y lipoproteínas." En: Mathews CK, Van Holde KE, Ahern KG. *Bioquímica.* Pearson Educación, Madrid, 3ª ed., 2002; cap. 18; pp. 701-45.

4. **Zavala C.** Metabolismo de las lipoproteínas y significado clínico. *Rev Clín Las Condes* 2000; 11 (4).

5. **Molina MT, Vázquez CM, Ruiz-Gutiérrez V.** Metabolismo del colesterol: su regulación a nivel hepático e intestinal. *Grasas y Aceites* 1991; 42 (4): 298-308.

6. **Fundación Española del Corazón (FEC).** *Nutrientes: grasas.* Disponible: https://fundaciondelcorazon.com/nutricion/nutrientes/805-grasas.html; consultado: julio 24, 2021.

7. **Brites FD, Gómez-Rosso LA, Meroño T, *et al;* Fundación para el Estudio, la Prevención y el Tratamiento de la Enfermedad Vascular Aterosclerótica (FEPREVA).** *Clasificación y diagnóstico bioquímico de las dislipemias.* Disponible: www.fepreva.org/curso/4to_curso/bibliografia/volumen3/vol3_7.pdf; consultado: julio 24, 2021.

8. **Carvajal C.** Lipoproteínas: metabolismo y lipoproteínas aterogénicas. *Medic Legal Costa Rica, Edición Virtual* 2014; 31 (2); ISSN: 1409-0015.

9. **Castillo-Barcias J.** "Fisiología y fisiopatología de los lípidos: ¿es útil la electroforesis de lipoproteínas y/o medición de la apo A, apo B?" En: Castellanos-Bueno R, Castillo-Barcías JA, López-Jaramillo P, *et al. Recomendaciones de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo para el manejo de la dislipidemia;* cap. 1; pp. 7-12. Disponible: www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2015/12/Fisiologia_y_Fisopatologia.pdf; consultado: febrero 27, 2019.

10. **Pirahanchi Y, Sharma S.** *Biochemistry, lipoprotein lipase.* National Insti-

tutes of Health (NIH), National Library of Medicine (NLM), National Center for Biotechnology Information (NCBI). NCBI Bookshelf, StatPearls, Treasure Island, 2018.

11. **Rodríguez AJ.** Triglicéridos, "el enemigo olvidado". *Rev Costarric Cardiol* 2002; 4 (1); ISSN: 1409-4142.

12. **Santamarina-Fojo S, González-Navarro H, Freeman L, *et al.*** Hepatic lipase, lipoprotein metabolism, and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1750-4.

13. **Pierart C, Serrano V.** Lipasa endotelial y su relación con la enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Chile* 2012; 140: 373-8.

14. **Arellano O, Barquera S, Barriguete JA, *et al.*** *Protocolo clínico para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias.* Secretaría de Salud, México, 2ª ed., 2015.

15. **Canalizo-Miranda E, Favela-Pérez EA, Salas-Anaya JA, *et al.*** Guía de práctica clínica: diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013; 51 (6): 700-9.

16. **Aude-Rueda O, Aguilar-Nungaray G, Villa-Romero A, *et al.*** El diagnóstico de hiperlipidemia basado en el fenotipo. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2009; 47 (2): 121-8.

17. **Sarre-Álvarez D, Cabrera-Jardines R, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E.** Enfermedad cardiovascular aterosclerótica: revisión de las escalas de riesgo y edad cardiovascular. *Med Int Méx* 2018; 34 (6): 910-23.

18. **Solórzano-Solórzano SL.** *Dislipidemias: estudio de dislipidemias en pacientes adultos en el Hospital de Machala.* Editorial Académica Española, Machala (Ecuador), 2018.

19. **Tribin-Rivero K, Oro-Montero LP, Hernández-Ramírez I, *et al.*** Papel de los lípidos y las lipoproteínas en la aterosclerosis. *CCM* 2020; 24 (2). Disponible: http://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3518; consultado: julio 28, 2021.

20. **Lahoz C, Mostaza JM.** La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60 (2): 184-95.

21. **Birrane G, Beigneux AP, Dwyer B, *et al.*** Structure of the lipoprotein

lipase–GPIHBP1 complex that mediates plasma triglyceride hydrolysis. *PNAS* 2019; 116 (5): 1723-32.

22. **Escobedo-De la Peña J, De Jesús-Pérez R, Schargrodsky H, Champagne B.** Prevalencia de dislipidemias en la ciudad de México y su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular: resultados del Estudio CARMELA. *Gac Méd Méx* 2014; 150: 128-36.

23. **Pavía AA, Aguilar C.** Consenso de la Sociedad Mexicana de Cardiología en el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y aterosclerosis. *Med Int Méx* 2020; 36 (3): 390-413.

24. **Instituto Nacional de Cardiología (INC) "Ignacio Chávez".** *Diez principales causas de mortalidad de octubre a diciembre de 2020.* Disponible: www.cardiologia.org.mx/transparencia/transparencia_focalizada/estadisticas/; consultado: julio 31, 2021.

25. **Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI).** *Características de las defunciones registradas en México durante enero a agosto de 2020.* Comunicado de prensa núm. 61/21; 27 de enero de 2021.

26. **Dávila-Cervantes CA.** Tendencia e impacto de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en México, 1990-2015. *Rev Cubana Salud Pública* 2019; 45 (4): e1081.

27. **US National Heart, Lung and Blood Institute, Boston University.** *Framingham Heart Study (FHS) research milestones.* Disponible: https://web.archive.org/web/20170731161540/http://www.framinghamheartstudy.org/about-fhs/research-milestones.php; consultado: agosto 02, 2021.

28. **Merchán-Villamizar A, Ruiz-Morales AJ, Aschner-Montoya P, Manzur-Jattin F (eds.).** Segundo Consenso Nacional sobre Detección, Evaluación y Tratamiento de las Dislipoproteinemias en Adultos. *Rev Colombiana Cardiol* 2005; 11 (Supl. 2): 1-93.

29. **Rodríguez AA, Murillo AA, Rivera RJ, *et al.*** Validez de los métodos de predicción para riesgo cardiovascular en América Latina: revisión bibliográfica. *Rev Med Hondur* 2017; 85 (1-2): 51-5.

30. **Álvarez-Cosmea A.** Las tablas de riesgo cardiovascular: una revisión crítica. *Med Fam* 2001; 11 (3): 122-39.

31. **Rojas-Pardo DA; Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (SCC).** *Lo nuevo y más importante de las Guías 2019 de la Sociedad Europea de Cardiología para el manejo de las dislipidemias: la modificación de los lípidos para reducir riesgo cardiovascular.* SCC, boletín 130 (vol. 2), 16 de octubre de 2019.

32. **Martínez-Linares JM, Guisado-Barrilao R, Ocaña-Peinado F, Salgado-Parreño FJ.** Modelos de estimación de riesgo cardiovascular y papel de enfermería en la prevención. *Enferm Cardiol* 2014; XXI (62-3): 44-8.

33. **Rubini B, Juttada U, Viswanathan V.** Comparison of Framingham Score and Globorisk among type 2 diabetes subjects with and without CVD. *IJ Curr Res* 2019; 11 (07): 5216-21.

34. **Globorisk.** *Our approach.* Disponible: www.globorisk.org/our-approach; consultado: septiembre 20, 2021.

35. **Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, *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.

36. **Dos Anjos-Azevedo T, Villela-Moreira ML, Cassetta dos Santos-Nucera AP.** Cardiovascular risk estimation by the ASCVD risk estimator application in a university hospital. *Int J Cardiovascular Sciences* 2018; 31 (5): 492-8.

37. **Alcocer-Díaz Barreiro L, García de León-Farías A.** Guía de tratamiento farmacológico de dislipidemias para el Primer Nivel de Atención. *Rev Mex Cardiol* 2013; 24 (S1): 23-37.

38. **Kunstmann S, De Grazia R.** Puesta al día en el manejo de las dislipidemias. *Rev Med Clín Las Condes* 2012; 23 (6): 681-7.

39. **Barrios-Alceo R, Rey R.** El efecto pleiotrópico es primordial para el beneficio del tratamiento con estatinas. *Rev Argentina Cardiol* 2007; 75 (1): 42-7.

40. **Masson W.** Uso adecuado de las estatinas de alta intensidad. *Rev Urug Cardiol* 2019; 34: 349-59.

41. **Acevedo M.** *Impacto de las estatinas en la enfermedad cardiovascular.* En: Simposio Internacional “Optimizando el manejo de la enfermedad

cardiovascular." *Medwave* 2004; 4 (1); doi: 10.5867/medwave.2004.01.3558.

42. **Soca PEM.** Dislipidemias. *ACIMED* 2009; 20 (6): 265-73.

43. **Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, Liu M.** Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; (10); doi: 10.1002/14651858.CD009580.pub2.

44. **Franco D, Henao Y, Monsalve M, *et al.*** Interacciones medicamentosas de agentes hipolipemiantes: aproximación para establecer y valorar su relevancia clínica; revisión estructurada. *Farm Hosp* 2013; 37 (6): 539-57.

45. **Gamboa R.** Resinas secuestradoras de ácidos biliares. *Rev Farmacol Terap (Lima)* 1993; 3 (1): 31-2.

46. **Boix E, Picó AM.** Inhibidores de la absorción de colesterol. *Endocrinol Nutr* 2005; 52 (6): 297-308.

47. **Montaño-Sosa M, Aragón-Torres J, Girón-Arellano I, *et al.*** Inhibición de PCSK9: una nueva alternativa para reducir el colesterol y prevenir la enfermedad cardiovascular aterosclerosa. *Med Int Méx* 2017; 33 (2): 226-37.

48. **Ojeda-Armas I, Expósito-Lara A, González-Benítez SN, *et al.*** Nuevos enfoques terapéuticos de las dislipidemias. *CCM* 2020; 24 (2): 720-40.

49. **Rivas JC.** Inhibidores de la PSCK9: su futuro en el tratamiento de las dislipidemias. *Rev Méd Rosario* 2016; 82: 14-6.

50. **Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, *et al.*** The evolving future of PCSK9 inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72 (3): 314-29.

51. **Pallarés-Carratalá V, Pascual-Fuster V, Godoy-Rocatí D.** Dislipidemia y riesgo vascular: una revisión basada en nuevas evidencias. *Semergen* 2015; 41 (8): 435-45.

52. **University of Alberta, Departments of Computing Science & Biological Sciences; The Metabolomics Innovation Centre, DrugBank.** *Atorvastatin.* Disponible: https://go.drugbank.com/drugs/DB01076; consultado: agosto 29, 2021.

53. **University of Alberta, Departments of Computing Science & Biological Sciences; The Metabolomics Innovation Centre, DrugBank.** *Rosuvastatin.* Disponible: https://go.drugbank.com/drugs/DB01098; consultado:

agosto 29, 2021.

54. **University of Alberta, Departments of Computing Science & Biological Sciences; The Metabolomics Innovation Centre, DrugBank.** *Simvastatin.* Disponible: https://go.drugbank.com/drugs/DB00641; consultado: agosto 29, 2021.

55. **University of Alberta, Departments of Computing Science & Biological Sciences; The Metabolomics Innovation Centre, DrugBank.** *Ezetimibe.* Disponible: https://go.drugbank.com/drugs/DB00973; consultado: agosto 29, 2021.

56. **University of Alberta, Departments of Computing Science & Biological Sciences; The Metabolomics Innovation Centre, DrugBank.** *Alirocumab.* Disponible: https://go.drugbank.com/drugs/DB09302; consultado: agosto 29, 2021.

57. **University of Alberta, Departments of Computing Science & Biological Sciences; The Metabolomics Innovation Centre, DrugBank.** *Evolocumab.* Disponible: https://go.drugbank.com/drugs/DB09303; consultado: agosto 29, 2021.

58. **Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, *et al;* PRECISE–IVUS Investigators.** Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66 (5): 495-507.

59. **Japaridze L, Sadunishvili M.** The short-term effect of atorvastatin plus ezetimibe therapy versus atorvastatin monotherapy on clinical outcome in acute coronary syndrome patients by gender. *Kardiol Pol* 2017; 75 (8): 770-8.

60. **Ai C, Zhang S, He Q, Shi J.** Comparing the combination therapy of ezetimibe and atorvastatin with atorvastatin monotherapy for regulating blood lipids: a systematic review and meta-analyse. *Lipids Health Dis* 2018; 17 (1): 239; doi: 10.1186/s12944-018-0880-8.

61. **Yang YJ, Lee SH, Kim BS, *et al.*** Combination therapy of rosuvastatin and ezetimibe in patients with high cardiovascular risk. *Clin Ther* 2017; 39 (1): 107-17.

62. **Bardini G, Giorda CB, Pontiroli AE, *et al.*** Ezetimibe + simvastatin versus doubling the dose of simvastatin in high cardiovascular risk diabetics: a multicenter, randomized trial (the LEAD study). *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9 (20); doi: 10.1186/1475-2840-9-20.

63. **Lee YH, Hong N, Lee CJ, *et al.*** Differential association of ezetimibe-simvastatin combination with major adverse cardiovascular events in patients with or without diabetes: a retrospective propensity score-matched cohort study. *Sci Rep* 2018; 8 (1): 11925; doi: 10.1038/s41598-018-30409-6.

64. **Baigent C, Landray MJ, Reith C, *et al;* SHARP Investigators.** The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377 (9784): 2181-92.

65. **Bach RG, Cannon CP, Giugliano RP, *et al.*** Effect of simvastatin-ezetimibe compared with simvastatin monotherapy after acute coronary syndrome among patients 75 years or older: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2019; 4 (9): 846-54.

66. **Foody JM, Toth PP, Tomassini JE, *et al.*** Changes in LDL-C levels and goal attainment associated with addition of ezetimibe to simvastatin, atorvastatin, or rosuvastatin compared with titrating statin monotherapy. *Vasc Health Risk Manag* 2013; 9: 719-27.

67. **Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, *et al;* GRAVITY Study Investigators.** Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: results of the GRAVITY randomized study. *Atherosclerosis* 2013; 232 (1): 86-93.

68. **McKenney J, Ballantyne CM, Feldman TA, *et al.*** LDL-C goal attainment with ezetimibe plus simvastatin coadministration vs atorvastatin or simvastatin monotherapy in patients at high risk of CHD. *MedGenMed* 2005; 7 (3): 3; PMCID: PMC1681670; PMID: 16369229.

69. **Farnier M, Jones P, Severance R, *et al.*** Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: the ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis* 2016; 244: 138-46.

70. **Bays H, Gaudet D, Weiss R, *et al.*** Alirocumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100 (8): 3140-8.

71. **Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, *et al;* LAPLACE-2 Investigators.** Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311 (18): 1870-82.

Cortesía de Organon



ORGANON