

ORIGINAL

LDL como objetivo terapéutico

Ángel Díaz Rodríguez^a y Teresa Mantilla Morató^{b,*}



^a Centro Salud de Bembibre, León, España

^b Centro de Salud Universitario Prosperidad, Madrid, España

Recibido el 7 de octubre de 2019; aceptado el 28 de octubre de 2019

Disponible en Internet el 6 de diciembre de 2019

PALABRAS CLAVE

Colesterol LDL;
Objetivos
tratamiento;
Estatinas, Inhibidores
PSC9;
Enfermedad
cardiovascular

Resumen La incidencia de las enfermedades arterioscleróticas ha aumentado en los países desarrollados. La dislipemia es un factor de riesgo cardiovascular mayor y el descenso del cLDL es el objetivo terapéutico. Hay que individualizar los objetivos en cada paciente y las estatinas han demostrado ser un tratamiento coste-efectivo tanto en prevención primaria como en secundaria. La aparición de los inhibidores de PSC9, más potentes y por tanto consiguiendo un mayor descenso de las cifras de cLDL, son un avance en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. La publicación en 2019 de las guías de dislipemias (Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea de Arteriosclerosis), con el nivel de evidencia y fuerza de recomendación, pueden ayudar en la toma de decisiones y beneficios para nuestros pacientes en la práctica clínica diaria.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis.

KEYWORDS

LDL cholesterol;
Treatment targets;
Statins;
PSC9 inhibitors;
Cardiovascular
disease

LDL as a therapeutic objective

Abstract The incidence of atherosclerotic cardiovascular disease has increased in the developed countries. Dyslipidemia is a primary major risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease and LDL lowering is one of the main objectives. Although treatment goals for dyslipidemias should be personalized in every patient, statins are cost-effective in primary and secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. New treatments with higher power and greater decreases in LDL, PSC9 inhibitors, have made a new breakthrough in atherosclerotic cardiovascular disease treatment. The 2019 guidelines for the management of dyslipidemias:

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: med015917@yahoo.es (T. Mantilla Morató).

lipid modification to reduce cardiovascular risk (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society) with the level of evidence and the strength of the recommendations can facilitate the best decisions and benefits to our patients in clinical practice.

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Arteriosclerosis.

Introducción

La incidencia de las enfermedades cardiovasculares (ECV) sigue aumentando en los países desarrollados. La dislipemia juega un papel esencial en el desarrollo de la enfermedad arteriosclerótica. Estudios prospectivos, ensayos clínicos y los estudios de aleatorización mendeliana han demostrado que el aumento de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (cLDL) es una causa de ECV. En todo el rango de elevación de cLDL se considera que «cuanto más bajo esté el cLDL es mejor» sin un umbral más bajo, al menos hasta 1 mmol/l (40 mg/dl). La aparición en los últimos años de nuevos fármacos más potentes, y la publicación de los diferentes estudios y metaanálisis, ha llevado a realizar cambios en las guías internacionales.

Lo que no se ha modificado es la consideración del cLDL como el objetivo terapéutico primario para conseguir una reducción de este riesgo cardiovascular (RCV). Bajar el cLDL puede generar beneficios valiosos en los pacientes teniendo en cuenta el RCV total y los niveles basales de cLDL. La reducción proporcional en el riesgo de ECV logrado al reducir el cLDL depende de la reducción absoluta del cLDL, ya que con cada reducción de 1 mmol/l disminuye el riesgo de ECV en un 22%.

La intensificación de los objetivos del tratamiento es importante para asegurarse de que el tratamiento de los pacientes de mayor riesgo logre la mayor reducción de cLDL posible. Se establece un porcentaje mínimo de reducción de cLDL del 50% y un objetivo de tratamiento absoluto de cLDL < 55 mg/dl para pacientes de muy alto riesgo, y < 70 mg/dl para pacientes de alto riesgo.

Las estatinas son fármacos de elección con alta eficacia para disminuir la concentración plasmática de cLDL y prevenir las ECV. La asociación con ezetimiba y/o inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) reduce aún más el riesgo de ECV.

La disponibilidad de nuevos agentes hipolipemiantes de alta potencia, en particular los Ac monoclonales iPCSK9, ha abierto un nuevo horizonte en la prevención y tratamiento de la ECV con reducciones mayores del cLDL.

LDL como agente causal de la enfermedad cardiovascular

La aterosclerosis se desencadena por la acumulación de lípidos en las células arteriales subendoteliales¹. La acumulación de lípidos intracelulares es causada por lipoproteínas de baja densidad (LDL) que circulan en la sangre humana. Se ha demostrado que solo las lipoproteínas modificadas,

pero no las LDL nativas, pueden causar una acumulación intracelular de lípidos en las células de la pared arterial humana². Aunque la oxidación sigue siendo la modificación aterogénica más frecuentemente observada de las LDL, se han detectado otras formas de LDL modificadas en la sangre de pacientes ateroscleróticos.

Las partículas de LDL están compuestas por lípidos (80%, predominantemente colesterol esterificado) y proteínas. El contenido de triglicéridos en las LDL es relativamente bajo en condiciones normales (5-10%), pero aumenta con diabetes, obesidad, síndrome metabólico, hipercolesterolemia familiar combinada e insuficiencia renal.

La LDL transporta el colesterol en la sangre y los fluidos extracelulares, y esto se controla en gran medida por las interacciones de las proteínas de la superficie con las proteínas transportadoras de lípidos, las enzimas y los receptores de la membrana celular. La apolipoproteína (Apo) B100 actúa como el ligando para los receptores de LDL y contribuye a la interacción entre las LDL y los proteoglicanos de la pared arterial, promoviendo así la retención subendotelial de las LDL aterogénicas en la aterosclerosis temprana³. En comparación con las lipoproteínas de alta densidad (HDL), las partículas de LDL contienen relativamente pocas proteínas, que representan aproximadamente el 15% del contenido de proteínas LDL no Apo B100⁴. Esto implica que la composición de LDL está asociada principalmente con su propio metabolismo.

Los estudios proteómicos y cinéticos de LDL reafirman que el cLDL es el producto final del metabolismo de las lipoproteínas endógenas. Cuatro de las 5 partículas de cLDL se eliminan a través de la vía LDL-LDL receptor (LDLR) en el hígado^{5,6}. Debido a que las células de los mamíferos no tienen sistemas enzimáticos para degradar el colesterol, la vía LDL-LDLR es, junto con el transporte inverso de cHDL, el mecanismo principal para la eliminación del colesterol del organismo. La principal consecuencia de una ruta LDL-LDLR defectuosa es un aumento en la LDL circulante, lo que provoca la acumulación de cLDL en la pared arterial y otros tejidos periféricos. Esto está respaldado por la evidencia de normalización de los niveles de cLDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFH) después de un trasplante de hígado⁷.

El papel del cLDL en la etiopatogenia de la arteriosclerosis ha sido demostrado en numerosos estudios epidemiológicos y ensayos clínicos aleatorizados que no solo han puesto de manifiesto la relación entre el cLDL y la ECV, sino también el efecto beneficioso que se obtiene con la reducción de las cifras de cLDL.

Entre los estudios epidemiológicos, el estudio de Framingham⁸⁻¹⁰ demostró una relación lineal e independiente entre los niveles elevados de colesterol total, niveles

elevados de cLDL y una disminución de cHDL con el riesgo de padecer cardiopatía isquémica. En el estudio MRFIT se observó una relación continua y gradual (sin umbral para el comienzo de esa relación) entre hipercolesterolemia y mortalidad por enfermedad coronaria¹¹. Asimismo, esta relación se ha observado en poblaciones de distinta índole socio-cultural y racial¹². La reducción de la hipercolesterolemia mediante la reducción del cLDL produce una disminución de la incidencia y mortalidad por cardiopatía isquémica y ECV en general, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria¹³. La importancia de la dislipemia también se ha puesto de manifiesto en el estudio INTERHEART¹⁴, en el que la dislipemia fue la causa del 54% del riesgo atribuible poblacional de infarto de miocardio. Sin embargo, la dislipemia no se definió únicamente por el cLDL, sino como el cociente ApoB/ApoA-I, que es un valor representativo del cociente de las concentraciones de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), densidad intermedia (IDL) y cLDL, que son aterógenas, respecto de las cHDL ateroprotectoras¹⁵.

El control adecuado de los diferentes factores de riesgo en general, y del cLDL en particular, continúa siendo el pilar fundamental para reducir el riesgo de presentar un nuevo evento cardiovascular¹⁶. Teniendo en cuenta la etiopatogenia de la aterosclerosis, reducir las cifras de cLDL supone el eje central a la hora de prevenir la aparición de un evento cardiovascular. Pero, a diferencia de lo que ocurre con otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) —como la presión arterial en hipertensos o la HbA1c en los diabéticos en quienes una reducción excesiva de dichos factores podría ser perjudicial en determinados subgrupos de pacientes, como aquellos sujetos más frágiles—, con respecto al cLDL todavía no se ha objetivado una cifra por debajo de la cual reducir el cLDL pueda suponer un mayor riesgo. Por ello, en la actualidad, según la evidencia científica disponible para la prevención de la ECV, se sigue afianzando la teoría de la hipótesis lipídica del cLDL de «cuanto más bajo esté mejor»^{17,18}, incluso con concentraciones extremadamente bajas, en torno a 20 mg/dl de cLDL, se siguen obteniendo beneficios en prevención cardiovascular sin efectos perjudiciales para la salud^{19,20}.

Los ensayos clínicos aleatorizados con estatinas tanto en prevención primaria (WOSCOP con pravastatina²¹, AFCAPS/TexCAPS con lovastatina²², ASCOT-LLA con atorvastatina²³, ALLHAT-LLT con pravastatina²⁴, CARDS con atorvastatina²⁵, MEGA con pravastatina²⁶ y JUPITER²⁷ y HOPE-3²⁸ con rosuvastatina, y en metaanálisis de estudios en prevención primaria^{29,30}) como en prevención secundaria cardiovascular (4S³¹, CARE³², LIPID³³ y HPS³⁴ llevados a cabo en pacientes con enfermedad coronaria estable, el MIRACL³⁵, el PROVE-IT³⁶ y el A a Z (fase Z)³⁷ en pacientes con síndrome coronario agudo, GRACE³⁸, TNT³⁹ e IDEAL⁴⁰ en pacientes con angina estable), así como diversos metaanálisis^{41,42}, han puesto de manifiesto que la magnitud de la reducción absoluta de eventos vasculares mayores que se obtiene con el tratamiento con estatinas es directamente proporcional a la reducción absoluta de cLDL que se logra, con el beneficio adicional de un tratamiento más intensivo con la terapia hipolipemiente, incluso en aquellos pacientes en los que el cLDL ya está en objetivos terapéuticos.

Cuando observamos la relación entre el cLDL y el riesgo relativo para el desarrollo de ECV mediante regresión logarítmica en un metaanálisis prospectivo efectuado con datos

de 170.000 individuos procedentes de 26 ensayos de intervención con estatinas, con el objetivo de analizar la relación entre la reducción proporcional en la incidencia de episodios coronarios graves y episodios vasculares mayores y la reducción media absoluta de cLDL al año, en general, hubo una reducción proporcional del 22% en el riesgo de eventos vasculares importantes por cada reducción de 1 mmol/l en el cLDL, lo que implica que, al menos dentro del rango de cLDL estudiado hasta la fecha, una reducción de 2 mmol/l reduce el riesgo en aproximadamente un 40% y una reducción de 3 mmol/l podría reducir el riesgo en aproximadamente un 50% (fig. 1).

El metaanálisis de Robinson et al.⁴³ muestra que la disminución del RCV es proporcional al descenso del cLDL, independientemente de la terapia utilizada (estatinas, resinas, cirugía o dieta). El beneficio pronóstico del tratamiento hipolipemiente observado en 19 ensayos clínicos de prevención primaria y secundaria se explica de forma casi exclusiva por la reducción del LDL y esto respalda la hipótesis de que reducciones más intensivas de cLDL podrían llevar a un mayor beneficio clínico. En este metaanálisis diferentes estrategias de tratamiento han puesto de manifiesto que el uso de terapias con estatinas y sin estatinas que actúan a través de la regulación al alza de la expresión del receptor de LDL para reducir el cLDL se asoció con riesgos relativos similares de eventos vasculares mayores por cambio en el cLDL. Los niveles más bajos de cLDL alcanzados se asociaron con tasas más bajas de eventos coronarios mayores⁴³.

En los estudios que analizan los efectos de la terapia hipolipemiente sobre el volumen de la placa aterosclerótica, se puede observar cómo conforme se reducen las cifras de cLDL, si esta reducción es moderada, el tratamiento es capaz de disminuir la progresión de la placa aterosclerótica, pero cuando la reducción es más intensa, el volumen de la placa aterosclerótica se reduce e incluso podría llegar a desaparecer con un tratamiento intensivo mantenido en el tiempo.

Las estatinas también han demostrado su eficacia para retardar la progresión o incluso promover la regresión de la aterosclerosis coronaria. El estudio REVERSAL realizado con IVUS en pacientes con enfermedad coronaria estable para demostrar que la terapia intensiva con atorvastatina 80 mg/día, que alcanzó niveles de cLDL de 79 mg/dl, disminuía significativamente la progresión de las lesiones ateromatosas a los 18 meses de seguimiento, en comparación con la terapia estándar con pravastatina 40 mg/día, que solo redujo el cLDL a 110 mg/dl⁴⁴.

El estudio ASTEROID demostró que el tratamiento intensivo con rosuvastatina 40 mg/día permitió alcanzar niveles de cLDL de 61 mg/dl, lo que se correlacionó con una reducción significativa en el tamaño de la placa ateromatosas, demostrando una regresión de la aterosclerosis mediante la aplicación de terapia hipolipemiente intensiva con estatinas⁴⁵.

Por lo tanto, ya no se trata de disminuir la progresión de la enfermedad aterosclerótica, de estabilizar la aterosclerosis, sino de regresar la placa aterosclerótica. Y esto solo es posible con reducciones muy importantes del cLDL, como se demostró con el tratamiento intensivo a dosis máximas con estatinas, dosis máximas de estatinas con ezetimiba⁴⁶ y con evolocumab en el estudio GLAGOV⁴⁷.

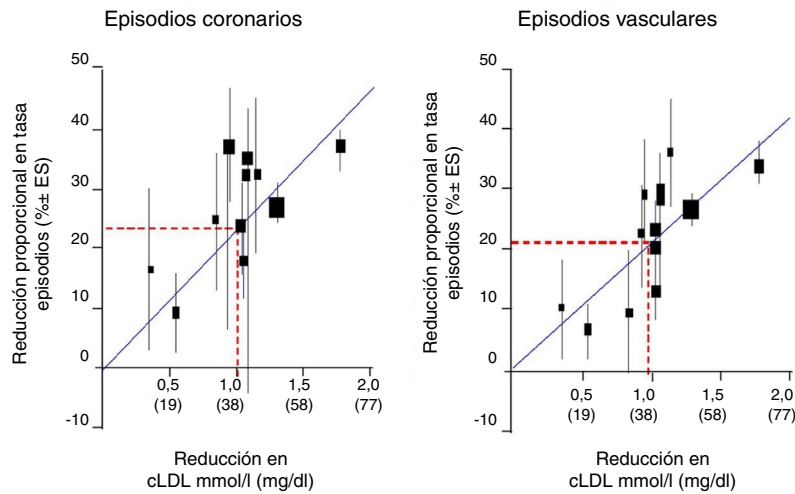


Figura 1 Reducción del cLDL en mmol/l (mg/dl).

Fuente: Modificado del metaanálisis del *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration*.⁴².

Nuevas evidencias han confirmado que el evento iniciador clave en la aterogénesis es la retención de cLDL y otras lipoproteínas que contienen ApoB rica en colesterol dentro de la pared arterial. Varios estudios clínicos recientes controlados con placebo han demostrado que la adición de ezetimiba o anticuerpos monoclonales iPCSK9^{19,48} al tratamiento con estatinas proporciona una reducción adicional en el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), que es directa y correlacionó positivamente con la reducción de cLDL absoluta lograda incrementalmente. Además, estos ensayos clínicos han indicado claramente que cuanto más bajos son los valores alcanzados de cLDL, menor es el riesgo de futuros eventos cardiovasculares, sin límite inferior para los valores de cLDL, o no existiendo el efecto de la curva «J» para el cLDL.

Adicionalmente, los estudios sobre la seguridad clínica de estos valores muy bajos de cLDL han demostrado ser tranquilizadores, aunque se requiere una monitorización en períodos más largos de tiempo. Finalmente, los estudios de aleatorización mendeliana en humanos han demostrado el papel crítico del cLDL, y otras lipoproteínas que contienen ApoB ricas en colesterol, en la formación de placa aterosclerótica y eventos cardiovasculares posteriores relacionados. Por lo tanto, se ha establecido que el aumento de los valores de cLDL están causalmente relacionados con ECV, y que la reducción de las partículas de LDL y otras lipoproteínas que contienen ApoB reduce lo más posible los eventos cardiovasculares.

Ante estas nuevas evidencias, las nuevas guías de lípidos de la *European Society of Cardiology (ESC)* y la *European Atherosclerosis Society (EAS)* publicadas en el año 2019⁴⁹ han adoptado un enfoque más práctico, más simplificado y mucho más agresivo, con nuevos objetivos más bajos para la reducción del cLDL para la mayoría de las categorías de RCV⁵⁰ que las anteriores recomendaciones de las guías ESC/EAS de 2016¹⁸. Destacan la importancia de reducir los niveles de cLDL de forma rápida e intensa en los pacientes con mayor RCV, y recomiendan nuevas estrategias de tratamiento en general y en algunos subgrupos poblacionales en particular.

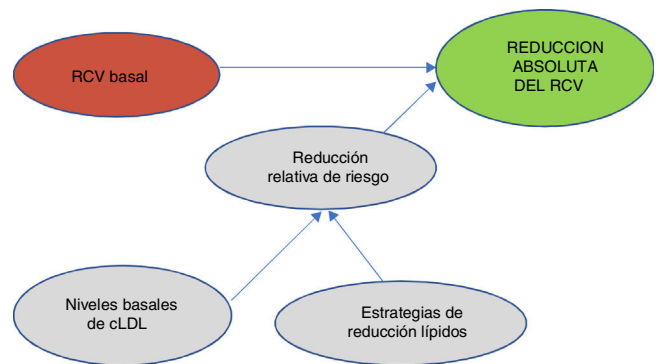


Figura 2 Evaluación del beneficio previsto.

cLDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; RCV: riesgo cardiovascular.

Fuente: Elaboración propia a partir de Mach et al.⁴⁹.

Uno de los conceptos más importantes y novedosos en los que se ha puesto más énfasis en la publicación de estas guías⁴⁹ es que a la hora de predecir el beneficio que esperamos en el RCV es muy importante tener en cuenta 2 factores: el RCV basal y los niveles basales de cLDL. Teniendo en cuenta el RCV basal y los niveles basales de cLDL, nos llevará a utilizar una estrategia de control lipídico determinado que nos conducirá a una reducción del cLDL y al final van a ser estos 2 factores, es decir, el perfil del riesgo del paciente y la reducción que hayamos obtenido del cLDL lo que nos determinará la reducción absoluta del RCV que obtengamos en un paciente determinado (fig. 2).

Papel del cLDL en la estratificación del riesgo cardiovascular

Todas las pautas actuales sobre la prevención de ECV en la práctica clínica recomiendan la evaluación del riesgo total de ECV. La prevención de ECV en una persona determinada debe relacionarse con su RCV total: cuanto mayor es el riesgo, más intensa debe ser la acción.

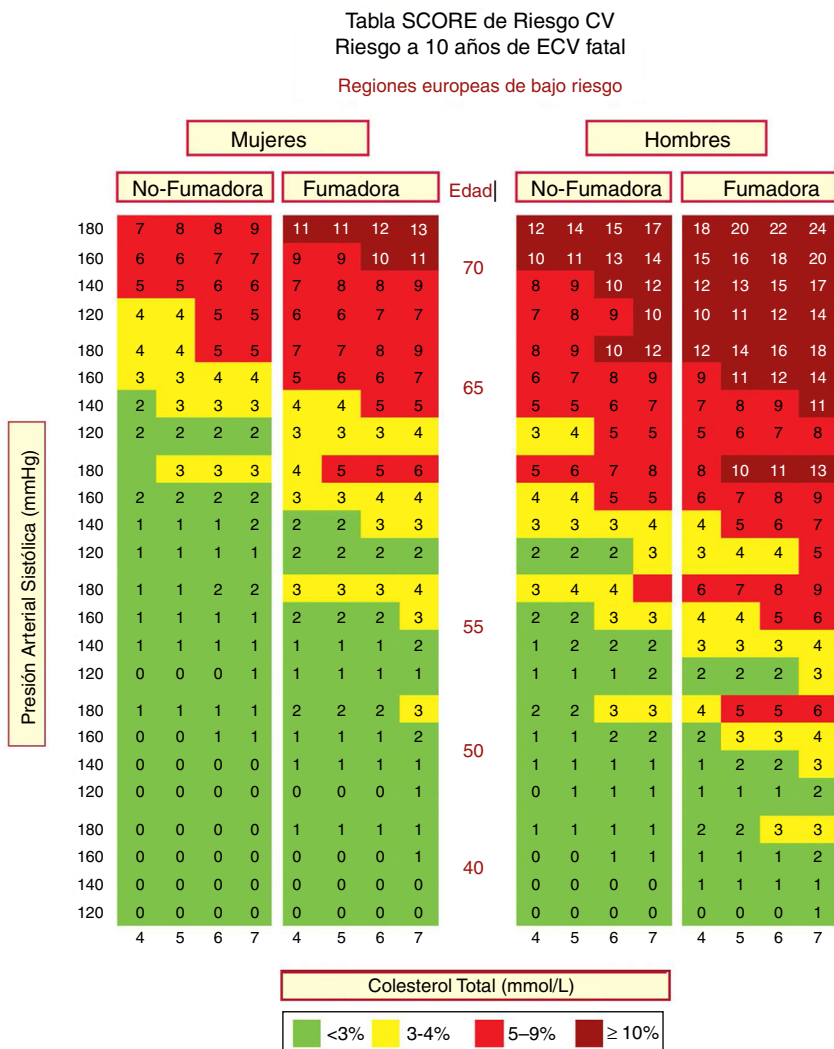


Figura 3 Tabla SCORE de estimación del riesgo coronario para poblaciones europeas con bajo riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). El riesgo a 10 años de ECV mortal en poblaciones con bajo riesgo de ECV se establece en función de los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica y colesterol total. Para convertir el riesgo de ECV mortal en riesgo de ECV total (fatal o no mortal), multiplique por 3 en hombres y por 4 en mujeres, y un poco menos en las personas mayores. Nota: la tabla de SCORE se usa en personas sin ECV manifiesta, diabetes (tipo 1 y 2), enfermedad renal crónica, hipercolesterolemia familiar o niveles muy altos de factores de riesgo individuales porque esas personas ya tienen un alto riesgo y necesitan una gestión intensiva de factores de riesgo. Colesterol: 1 mmol/l = 38,67 mg/dl. SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*. Fuente: Modificado de Mach et al.⁴⁹.

En España se recomienda el empleo de la tabla SCORE (*Systematic Coronary Risk Estimation*) para los países de bajo RCV. Las tablas de riesgo SCORE incluidas en la guía ESC/EAS 2019⁴⁹ difieren ligeramente de las de las guías de la EAS/ESC de 2016¹⁸ para el tratamiento de las dislipemias, en que (fig. 3):

1. La edad se ha extendido de 65 a 70 años.
2. Se ha incorporado la interacción entre la edad y cada uno de los otros factores de riesgo, reduciendo así la sobrestimación del riesgo en las personas mayores en los cuadros originales de estimación sistemática del riesgo coronario.

3. La banda de colesterol de 8 mmol/l se ha eliminado ya que dichas personas calificarán para una evaluación adicional, en cualquier caso.

Las personas con ECVA documentada, diabetes mellitus tipo 1 o diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución, niveles muy altos de factores de riesgo individuales, enfermedad renal crónica, hipercolesterolemia familiar, placas carotídeas o femorales, puntuación de calcio en arterias coronarias > 100 o elevación extrema de lipoproteína (a) [Lp(a)], generalmente tienen un RCV total muy alto o muy alto y no se necesitan modelos de estimación de riesgo para tales personas. Todos necesitan una gestión activa de todos los factores de riesgo.

Riesgo Muy Alto	Riesgo Alto	Riesgo Moderado	Riesgo Bajo
<ul style="list-style-type: none"> • ECVA documentada, ya sea clínico o inequívoco en imágenes. La ECVA documentada incluye SCA (IM o angina inestable) previa, angina estable, revascularización coronaria (PCI, CABG y otros procedimientos de revascularización arterial), accidente cerebrovascular y AIT, y enfermedad arterial periférica. La ECVA documentada inequívocamente en imágenes incluye aquellos hallazgos que se sabe que predicen eventos clínicos, como la placa significativa en la angiografía coronaria o la tomografía computarizada (enfermedad coronaria multivaso con dos arterias epicárdicas principales que tienen > 50% de estenosis), o en la ecografía carotídea. • DM con daño a órganos diana, o al menos tres de los principales factores de riesgo o inicio temprano de DM1 de larga duración (> 20 años). • ERC grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m²). • HF con ECV o con otro factor de riesgo importante. • Una puntuación de SCORE ≥100% para el riesgo de muerte a 10 años de muerte por ECV. 	<ul style="list-style-type: none"> • Factor de riesgo marcadamente aumentado en particular CT > 8 mmol/l (> 310 mg/dl), LDLc > 4.9 mmol/l (LDLc > 190 mg/dl o presión arterial ≥180/110 mmHg). • HF sin otro factor de riesgo. • Diabetes sin daño de órgano diana con algún factor de riesgo asociado y DM ≥10 años de duración. • Insuficiencia renal crónica moderada (TFGe entre 30 y 59 ml/min/1.73m²). • SCORE entre ≥ 5 y <100%. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabéticos jóvenes (tipo 1 < 35 años; tipo 2 < 50 años) sin otro factor de riesgo y una duración menor de 10 años). • SCORE entre ≥ 1 y < 5%. 	<ul style="list-style-type: none"> • SCORE < 1%

Figura 4 Categorías de riesgo cardiovascular.

C-no HDL: colesterol no HDL; CT: colesterol total; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ERC: enfermedad renal crónica; HDLc: colesterol de lipoproteína de alta densidad; HF: hipercolesterolemia familiar; LDLc: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*; TFGe: tasa de filtrado glomerular.

Fuente: Modificado de Mach et al.⁴⁹.

En las personas que no han padecido un evento cardiovascular, aparentemente sanas, se recomienda el uso de un sistema de estimación de riesgos como SCORE, que estima el riesgo acumulado de 10 años de un primer evento aterosclerótico fatal para estimar el RCV total, ya que muchas personas tienen varios factores de riesgo que, en combinación, pueden resultar en altos niveles de RCV total. Esta es la base para la estimación y gestión del RCV total. La detección de factores de riesgo, incluido el perfil lipídico, debe considerarse en hombres mayores de 40 años y en mujeres mayores de 50 años o posmenopáusicas.

En los jóvenes es de utilidad la tabla de riesgo relativo. En los pacientes mayores, en quienes la morbilidad por ECV es muy elevada, se han desarrollado tablas específicas

para ellos, consiguiendo una disminución de falsos positivos y por ello una reducción del sobretreatmento en esta población tan vulnerable y con comorbilidades importantes⁵¹.

Si bien se mantienen las categorías de riesgo publicadas en las guías ESC/EAS 2016¹⁸, se han introducido algunas modificaciones en esta última versión de 2019⁴⁹. Así, se determinan 4 categorías de RCV (fig. 4).

Medida de marcadores lipídicos

Se mantiene la recomendación de solicitar un perfil lipídico completo (colesterol total, cLDL, triglicéridos, cHDL y cálculo del colesterol no HDL [C-no HDL]) (fig. 5). Se considera

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
CT se utilizará para la estimación del riesgo CV total mediante el sistema SCORE.	I	C
Se recomienda el análisis HDLc para refinar aún más la estimación del riesgo utilizando el sistema SCORE en línea.	I	C
El análisis de LDLc se recomienda como el método de análisis de lípidos primario para el cribado, diagnóstico y manejo.	I	C
Se recomienda el análisis de TG como parte del proceso de análisis de lípidos de rutina.	I	C
La evaluación C-no HDL se recomienda para la evaluación de riesgos, particularmente en personas con niveles altos de TG, DM, obesidad o niveles muy bajos de LDLc.	I	C
El análisis de ApoB se recomienda para la evaluación de riesgos, particularmente en personas con niveles altos de TG, DM, obesidad, síndrome metabólico o niveles muy bajos de LDLc. Se puede usar como una alternativa al LDLc, si está disponible, como la medida principal para la detección, el diagnóstico y el tratamiento, y puede preferirse a los de C-No HDL en personas con niveles altos de TG, DM, obesidad o muy bajos niveles de LDLc.	I	C
La medición de Lp (a) debe considerarse al menos una vez en la vida de cada persona adulta para identificar a aquellos con niveles de Lp (a) heredados muy altos > 180 mg/dl (> 430 nmol/l) que pueden tener un riesgo de por vida de ECV equivalente al riesgo asociado con la hipercolesterolemia familiar heterocigótica.	IIa	C
Lp (a) debe considerarse en pacientes seleccionados con antecedentes familiares de ECV prematura, y para la reclasificación en personas	IIa	C

Figura 5 Análisis de lípidos para estimar el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Apo: apolipoproteína; C-no HDL: colesterol no HDL; CT: colesterol total; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; ECVa: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; HDLc: colesterol de lipoproteína de alta densidad; LDLc: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína (a); TG: triglicéridos.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

Fuente: Modificado de Mach et al.⁴⁹.

el cLDL como el marcador lipídico primario, aunque alcanza el mismo grado de recomendación (IC) que el C-no HDL y la ApoB. De estar disponible, la ApoB puede ser una mejor medida de la exposición de un individuo a las lipoproteínas ateroscleróticas y, por lo tanto, su uso puede ser particularmente útil para la evaluación de riesgos en personas en quienes la medición del cLDL subestima esta carga, como aquellas con triglicéridos altos, diabetes, obesidad o muy bajo nivel de cLDL.

También recomienda una sola medición de Lp(a) en todos los individuos al menos una vez en la vida (valores ≥ 180 mg/dl determinan un riesgo equivalente a la hipercolesterolemia familiar). Una medición única de Lp(a) puede ayudar a identificar a las personas con niveles heredados muy altos de Lp(a) que pueden tener un riesgo sustancial de ECV durante toda la vida. También puede ser útil para optimizar aún más la estratificación del riesgo de pacientes con alto riesgo, en pacientes con antecedentes familiares de ECV prematura y para determinar estrategias de tratamiento en personas cuyo riesgo estimado está en el límite de las categorías de riesgo⁵²⁻⁵⁴.

Objetivos lipídicos de control de cLDL

El cLDL se recomienda como el método de análisis de lípidos primario para el cribado, diagnóstico y manejo, siendo considerado por todas las guías de tratamiento de dislipemia el objetivo primario de control. Las nuevas guías determinan nuevos objetivos de cLDL (valores lipídicos más bajos) en comparación con las recomendaciones anteriores de las guías de 2016¹⁸ (fig. 6).

Las nuevas guías destacan la importancia de reducir los niveles de cLDL de forma rápida e intensa en pacientes con RCV elevado. La estrategia clave en estas guías es «menores niveles de cLDL son mejores en la prevención de la ECV», y si bien esto se ha recomendado en general en las guías ESC/EAS 2016¹⁸, las nuevas guías recomiendan con más énfasis que el beneficio todavía se mantiene en niveles muy bajos de cLDL, con un enfoque más simple que antes, y en los pacientes de mayor riesgo están recomendando que el cLDL se reduzca lo más posible sin realmente tener un límite inferior.

En este sentido, las guías ESC/EAS 2019⁴⁹ recomiendan un objetivo de cLDL de menos de 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) para

	Guías ESC/EAS 2016 ¹⁸	Guías ESC/EAS 2019 ⁴⁹
Riesgo Muy Alto	< 70 mg/dl o reducción > 50% (si cLDL basal 70-135 mg/dl)	< 55 mg/dl y reducción >50% < 40 mg/dl (recurrencia de eventos en los primeros dos años a pesar de máxima dosis tolerada de estatinas)
Alto riesgo	< 100 mg/dl o reducción >50% (si cLDL basal 100-200 mg/dl)	< 70 mg/dl y reducción > 50%
Riesgo Moderado	< 115 mg/dl	< 100 mg/dl
Riesgo Bajo	< 115 mg/dl	< 116 mg/dl

Figura 6 Objetivos de cLDL según el estrato de riesgo (guías 2016 y 2019).

cLDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; EAS: *European Atherosclerosis Society*; ESC: *European Society of Cardiology*.

pacientes con riesgo muy alto y un objetivo aún más bajo de menos de 1,0 mmol/l (< 40 mg/dl) para los pacientes con el mayor riesgo, aquellos con múltiples eventos recientes (fig. 7).

Esta recomendación es mucho más agresiva que las de guías anteriores, que tenían un objetivo de 1,8 mmol/l

(< 70 mg/dl) o una reducción del 50%. La diferencia entre «y» u «o» puede parecer un cambio sutil, pero podría marcar una gran diferencia para algunos pacientes. Por ejemplo, si un paciente de muy alto riesgo tiene un nivel de cLDL no tratado de 1,5 mmol/l, que está justo por encima del objetivo de 1,4, entonces la nueva recomendación de necesitar

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
En la prevención secundaria para pacientes con riesgo muy alto ^c , se recomienda una reducción de LDLc ≥ 50% respecto al valor basal y un objetivo de LDLc de < 1.4 mmol/l (<55 mg/dl) ^{19, 42, 55, 56, 57} .	I	A
En la prevención primaria para individuos con un riesgo muy alto, pero sin HF ^c , se recomienda una reducción de LDLc ≥ 50% del valor basal y un objetivo de LDLc de < 1.4 mmol/l (<55 mg/dl) ^{19, 57} .	I	C
En la prevención primaria para individuos con HF en riesgo muy alto, se debe considerar una reducción de LDLc ≥ 50% desde el inicio y un objetivo LDLc de < 1.4 mmol/l (<55 mg/dl).	IIa	C
Para los pacientes con ECVA que experimentan un segundo evento vascular dentro de 2 años (no necesariamente del mismo tipo que el primer evento) mientras toman terapia basada en estatinas a las dosis máximas toleradas, puede ser considerado un objetivo de LDLc de < 1.0 mmol/l (< 40 mg/dl) ^{19, 57} .	IIb	B
En pacientes con alto riesgo ^c , se recomienda una reducción de LDLc ≥ 50% del valor basal ^d y un objetivo de LDLc de <1.8 mmol/l (<70 mg/dl) ^{19, 57, 55} .	I	A
En individuos con riesgo moderado ^c , se debe considerar objetivo de LDLc de < 2.6 mmol/l (<100 mg/dl) ⁴² .	IIa	A
En individuos con bajo riesgo ^c , se puede considerar un objetivo de LDLc de < 3.0 mmol/l (< 116 mg/dl) ²²	IIb	A

Figura 7 Recomendaciones para los objetivos de tratamiento del cLDL.

ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; HF: hipercolesterolemia familiar; LDLc: colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

^c Para las definiciones, consulte las categorías de riesgo cardiovascular.

^d El término «basal» se refiere al nivel de LDLc en una persona que no toma ningún medicamento para reducir el LDLc. En las personas que toman medicamentos reductores de LDLc, los niveles de LDLc de referencia proyectados (no tratados) deben estimarse en función de la eficacia promedio de reducción de LDLc del medicamento o combinación de medicamentos administrados.

Fuente: Modificado de Mach et al. ⁴⁹.

una reducción del 50%, además de estar por debajo de 1,4, requeriría que el nivel de cLDL se reduzca mucho más, a 0,75 mmol/l.

Asimismo, se establecen objetivos secundarios de C-no HDL (< 85 mg/dl, < 100 mg/dl y < 130 mg/dl) y ApoB (< 65 mg/dl, < 80 mg/dl y < 100 mg/dl) para las categorías de muy alto, alto y moderado riesgo, respectivamente.

La Asociación Americana de Endocrinología, en una actualización de las recomendaciones para el tratamiento de la dislipemia y prevención de las ECV en el año 2017, ya había creado la categoría de RCV extremo (ECV progresiva y angina inestable en pacientes con cLDL < 70 mg/dl, ECV establecida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica estadios 3-5, hipercolesterolemia familiar e historia de ECV prematura) para el que marcaba unos objetivos de cLDL < 55 mg/dl⁵⁸, categorías que en las guías europeas de 2019 están englobadas en la categoría de alto riesgo cardiovascular con objetivos de cLDL < 50% y < 55 mg/dl⁴⁹.

Tratamiento para reducir el cLDL

Al igual que las guías de 2016¹⁸, deberíamos considerar el riesgo del paciente y el nivel de cLDL basal para elegir la estrategia hipolipemiente a seguir. En estas guías de 2019⁴⁹, además de bajar sensiblemente los objetivos terapéuticos, han cambiado las estrategias de intervención para lograr los objetivos de cLDL. Como en anteriores guías se sigue recomendando la modificación del estilo de vida y el tratamiento farmacológico individualizado en función del RCV total y del cLDL basal. La estimación del RCV total no implica que todos los pacientes deban ser tratados farmacológicamente⁵⁹, pero sí identifica aquellos que se benefician de un mejor control de su perfil lipídico.

Estas guías se han creado para que los profesionales de la salud asesoren a las personas sobre su RCV y los beneficios de adoptar y mantener un estilo de vida saludable; consensúen de forma individual con los pacientes la modificación temprana de su RCV relacionado con los lípidos, aplicando las recomendaciones que las guías hacen sobre el manejo del paciente; lo que debería permitir a más médicos reducir de manera eficiente y segura el RCV a través de la modificación de lípidos.

Modificación del estilo de vida y control integral de todos los factores de riesgo cardiovascular

Las modificaciones de estilo de vida recomendadas en esta nueva guía para mejorar el perfil lipídico plasmático para la prevención cardiovascular, que básicamente son dejar de fumar, dieta adecuada, actividad física regular, control de peso, reducir el consumo de alcohol, evitar el estrés y control integral de todos los FRCV, se han realizado teniendo en cuenta las últimas evidencias disponibles en este campo, a partir de las cuales se establece una serie de objetivos para la prevención de la ECV (fig. 8).

Las intervenciones de estilo de vida para reducir los niveles de colesterol total y cLDL con mayor grado de evidencia y mayor impacto son evitar las grasas trans en la dieta, reducir las grasas saturadas en la dieta, aumentar la fibra dietética, consumir alimentos funcionales enriquecidos con

fitosteroles, consumir nutracéuticos de arroz de levadura roja, reducir el peso corporal excesivo, reducir el colesterol en la dieta y aumentar la actividad física habitual⁴⁹.

Tratamiento farmacológico para reducir el cLDL

Además de la modificación del estilo de vida y la recomendación de los hábitos saludables descritos con anterioridad, se recomienda el inicio del tratamiento farmacológico en las situaciones descritas en la figura 9 para cada nivel de RCV.

Se pueden estimar los beneficios clínicos esperados del tratamiento para reducir el cLDL para cualquier persona⁴⁹ (fig. 10), que dependen de la intensidad de la terapia, el nivel basal de cLDL, la reducción absoluta esperada lograda en el cLDL y el riesgo estimado de ECVA.

La intensidad de la terapia debe seleccionarse para lograr la reducción proporcional recomendada en el cLDL en función del riesgo estimado de ECVA de la persona. Multiplicar la reducción proporcional en el cLDL por el nivel de cLDL de referencia de una persona estima la reducción absoluta esperada en el cLDL que probablemente se logrará con esa terapia. Debido a que cada reducción absoluta de 1,0 mmol/l (40 mg/dl) en el cLDL se asocia con una reducción del 20% en el riesgo de eventos cardiovasculares, las reducciones absolutas más grandes en el cLDL conducen a mayores reducciones proporcionales en el riesgo.

En las nuevas guías ESC/EAS 2019⁴⁹, después de calcular el RCV total en un individuo y conocer los niveles de cLDL basal, se determinan los objetivos de control, se involucra al paciente en las decisiones sobre la gestión de su RCV y se elige un régimen de tratamiento con estatinas con la intensidad necesaria para lograr los objetivos de control (fig. 11). Como la respuesta a las estatinas es variable, puede ser necesario aumentar la dosis de estatinas antes de prescribir fármacos adicionales para la reducción más intensiva del cLDL. Si el objetivo no se cumple con la máxima dosis tolerada de estatinas, administrar ezetimiba.

Para pacientes en prevención primaria de muy alto riesgo sin hipercolesterolemia familiar, si los objetivos no se alcanzan con la máxima dosis tolerada de estatinas y ezetimiba, se podría considerar iPCSK9.

Para pacientes con hipercolesterolemia familiar de muy alto riesgo (con antecedentes vasculares o factores de riesgo mayores asociados), y para pacientes en prevención secundaria, si los objetivos no se alcanzan con la máxima dosis tolerada de estatinas y ezetimiba, se recomienda agregar iPCSK9 al tratamiento para alcanzar los objetivos de tratamiento (porcentaje y valor absoluto).

Si un esquema basado en estatinas no es tolerado (cualquier dosis), debería considerarse administrar ezetimiba y/o iPCSK9. Si el objetivo no se alcanza, podría considerarse la combinación estatinas-resinas.

En conjunto, las nuevas guías de la ESC/EAS 2019⁴⁹ refuerzan la importancia de reducir los niveles lipídicos de forma rápida e intensa en pacientes con elevado RCV y resaltan el papel de los iPCSK9 para conseguirlo, para lo que se propone el algoritmo representado en la figura 12. Las recomendaciones de las últimas guías suponen un avance muy importante en la terapia hipolipemiente, pasando del concepto del empleo de estatinas de alta intensidad al empleo

Fumar	No exposición al tabaco en ninguna forma.
Dieta	Dieta saludable baja en grasas saturadas con enfoque en productos integrales, vegetales, frutas y pescado.
Actividad Física	3.5 -7 h de actividad física moderadamente vigorosa por semana o 30 - 60 min casi todos los días.
Peso corporal	IMC 20 -25 kg/m ² , y circunferencia de la cintura < 94 cm (hombres) y < 80 cm (mujeres).
Presión arterial	< 140/90 mmHg ^a
LDLc	<u>Riesgo muy Alto en prevención primaria o prevención secundaria:</u> Un régimen terapéutico que logre ≥ 50% de reducción de LDLc desde el basal by un objetivo de LDLc de < 1.4 mmol/l (< 55 mg/dl). Sin uso actual de estatinas: es probable que esto requiera una terapia de reducción de LDLc de alta intensidad. Tratamiento actual para reducir el cLDL: se requiere una mayor intensidad del tratamiento. <u>Riesgo Alto:</u> un régimen terapéutico que logre ≥ 50% de reducción de LDLc desde el basal by un objetivo de LDLc de < 1.8 mmol/l (< 70 mg/dl). <u>Riesgo moderado:</u> Un objetivo de LDLc < 2.6 mmol/l (< 100 mg/dl). <u>Riesgo bajo:</u> Un objetivo de LDLc < 3.0 mmol/l (< 116 mg/dl).
C-no HDL	Los objetivos secundarios de C-no HDL son < 2.2, 2.6 y 3.4 mmol/l (< 85, 100 y 130 mg/dl) para personas de riesgo muy alto, alto y moderado, respectivamente.
ApoB	Los objetivos secundarios de ApoB son < 65, 80 y 100 mg/dl para personas de riesgo muy alto, alto y moderado, respectivamente.
TG	Sin objetivo, pero < 1.7 mmol/l (< 150 mg/dl) indica un riesgo más bajo y niveles más altos indican la necesidad de buscar otros factores de riesgo.
Diabetes	HbA1c: < 7% (< 53 mmol/mol).

Figura 8 Objetivos del tratamiento integral para la prevención de ECV.

Apo: apolipoproteína; C-no HDL: colesterol no HDL; ECV: enfermedad cardiovascular; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDLc: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; LDLc: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.

^a Se recomiendan objetivos de tratamiento más bajos para la mayoría de los pacientes hipertensos tratados, siempre que el tratamiento sea bien tolerado.

^b El término «basal» se refiere al nivel de LDLc en una persona que no toma ningún medicamento hipolipemiente, o al valor de referencia extrapolado para aquellos que están en tratamiento actual.

Fuente: Modificado de Mach et al.⁴⁹.

RCV	Considerar inicio del tratamiento	Iniciar tratamiento	Objetivos
Muy alto Riesgo Prevención secundaria	Cualquier cLDL	cLDL ≥ 55 mg/dl	↓ 55% y < 55 mg/dl
Muy alto riesgo Prevención primaria	cLDL ≥ 55 mg/dl	cLDL ≥ 70 mg/dl	↓ 55% y < 55 mg/dl
Alto Riesgo Prevención primaria	cLDL ≥ 70 mg/dl	cLDL ≥ 100 mg/dl	↓ 55% y < 70 mg/dl
Riesgo moderado Prevención Primaria	cLDL ≥ 100 mg/dl	cLDL ≥ 190 mg/dl	< 100 mg/dl
Riesgo Bajo Prevención Primaria	cLDL ≥ 116 mg/dl	cLDL ≥ 190 mg/dl	< 116 mg/dl

Figura 9 Recomendaciones de inicio de tratamiento farmacológico para reducir los niveles de cLDL. cLDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; RCV: riesgo cardiovascular.

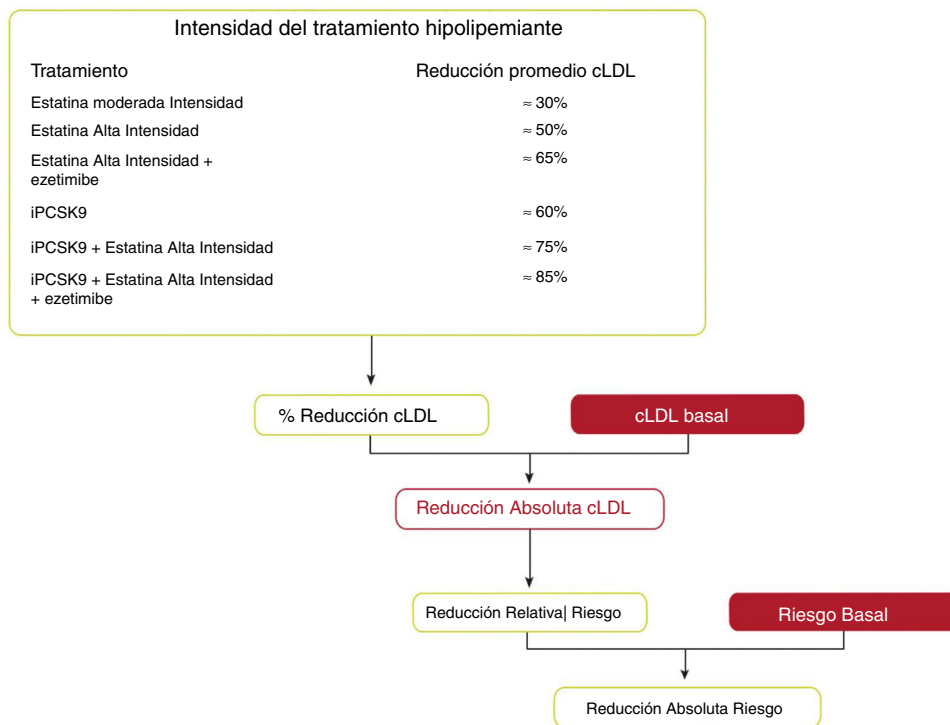


Figura 10 Beneficios clínicos esperados de las terapias reductoras de colesterol de lipoproteínas de baja densidad. cLDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; iPCSK9: inhibidor de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9. Fuente: Modificado de Mach et al.⁴⁹.

Terapia con estatinas de alta intensidad	Terapia con estatinas de moderada intensidad	Terapia con estatinas de baja intensidad
Reducción LDLc ≥ 50%	Reducción LDLc 30-50%	Reducción LDLc <30%
Atorvastatina 40-80 mg Rosuvastatina 20-40 mg	Atorvastatina 10-20 mg Rosuvastatina 5-10 mg Simvastatina 20-40 mg Pravastatina 40-80 mg Lovastatina 40 mg Fluvastatina XL 80 mg Fluvastatina 40 mg b.i.d. Pitavastatina 2-4 mg	Simvastatina 10 mg Pravastatina 10-20 mg Lovastatina 20 mg Fluvastatina 20-40 mg Pitavastatina 1 mg

Figura 11 Intensidad del tratamiento hipolipemiante de las estatinas. Fuente: Modificado de Stone et al.⁶⁰.

de terapia hipolipemiante de alta intensidad⁶¹ que incluye, además de estatinas, ezetimiba e iPCSK9.

La implementación de las guías de práctica clínica es de vital importancia, siendo la discordancia entre las recomendaciones y la práctica clínica habitual decepcionante en la actualidad por el escaso porcentaje de consecución de objetivos cLDL⁶².

Por ello, todas las guías insisten en la importancia de consensuar con el paciente el tratamiento y los objetivos, donde el cLDL juega un papel fundamental, priorizando sobre todo en aquellos de muy alto riesgo, con un tratamiento potente e intensivo, teniendo en cuenta las comorbilidades que presenta ese paciente individual.

Las guías ACC/AHA⁶³ publicadas en 2018 realizaron una serie de recomendaciones cuyos mensajes principales para reducir el riesgo de ECVA a través del control del colesterol son recomendaciones similares a las guías ESC/EAS 2019⁴⁹, pero mucho menos agresivas en los niveles de riesgo alto y muy alto RCV:

1. En todas las personas es necesario recomendar un estilo de vida saludable para el corazón a lo largo del curso de la vida.
2. En pacientes con ECVA clínica, se debe reducir el cLDL tratando con estatinas de alta intensidad o terapia con

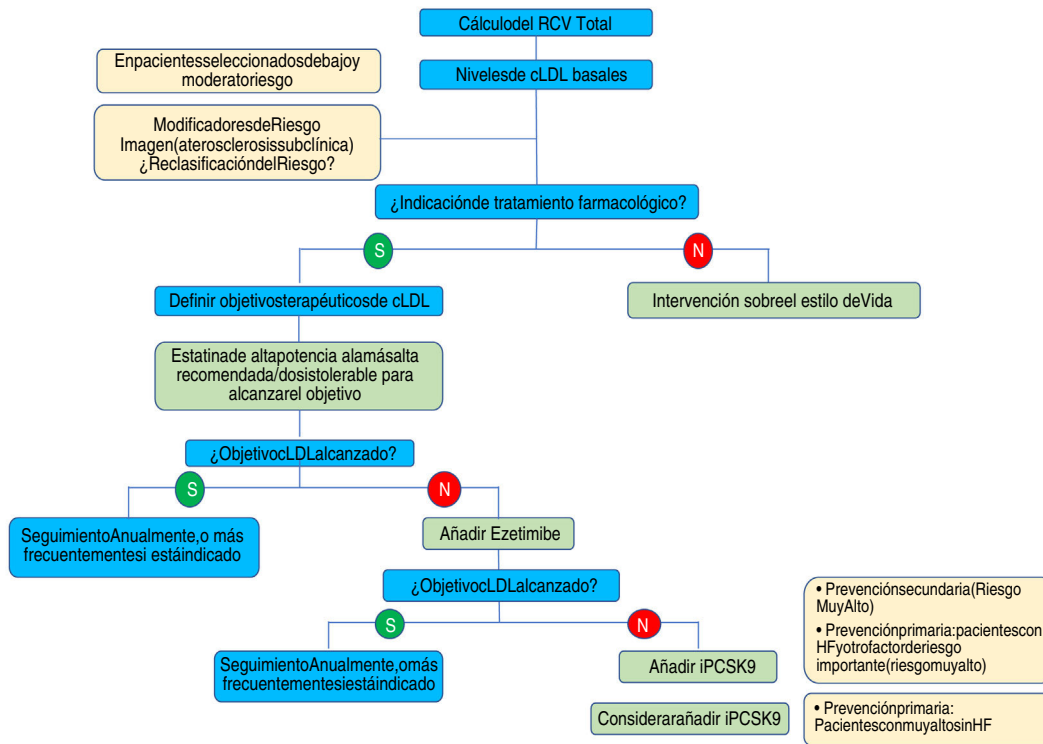


Figura 12 Algoritmo de tratamiento para la reducción farmacológica del cLDL.

cLDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; HF: hipercolesterolemia familiar; iPCSK9: inhibidor de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; RCV: riesgo cardiovascular.

Fuente: Modificado de Mach et al.⁴⁹.

estatinas a la máxima dosis tolerada para reducir los niveles de cLDL en $\geq 50\%$.

3. En ECVA de muy alto riesgo, usar un umbral de cLDL de 70 mg/dl para considerar la adición de fármacos no estatinicos al tratamiento con estatinas. En pacientes con un riesgo muy alto cuyo nivel de cLDL sigue siendo ≥ 70 mg/dl con estatinas a la dosis máxima tolerada y ezetimiba, es razonable agregar un iPCSK9.
4. En pacientes con hipercolesterolemia primaria grave (nivel de cLDL ≥ 190 mg/dl), sin calcular el riesgo de ECVA a 10 años, comenzar la terapia con estatinas de alta intensidad. Si el nivel de cLDL permanece ≥ 100 mg/dl, es razonable agregar ezetimiba. Si el nivel de cLDL en estatina más ezetimiba permanece ≥ 100 mg/dl y el paciente tiene múltiples factores que aumentan el riesgo posterior de eventos de ECV, se puede considerar un iPCSK9.
5. En pacientes de 40 a 75 años de edad con diabetes mellitus y cLDL ≥ 70 mg/dl, se aconseja comenzar el tratamiento con estatinas de intensidad moderada sin calcular el riesgo de ECV a 10 años. En pacientes con diabetes mellitus con mayor riesgo, especialmente aquellos con múltiples factores de riesgo o aquellos de 50 a 75 años de edad, es razonable usar una estatina de alta intensidad para reducir el nivel de cLDL en $\geq 50\%$.
6. En adultos de 40 a 75 años en prevención primaria de ECV, es necesario asesorar a los pacientes sobre los beneficios potenciales de las terapias de modificación del estilo de vida y estatinas; los potenciales efectos

adversos e interacciones farmacológicas; consideración de los costos de la terapia con estatinas; y preferencias y valores del paciente en la toma de decisiones compartidas.

7. En adultos de 40 a 75 años sin diabetes mellitus y con niveles de cLDL ≥ 70 mg/dl, con un riesgo de ECVA a 10 años de $\geq 7,5\%$, es razonable comenzar con una estatina de intensidad moderada. Si el estado de riesgo es incierto, considerar el uso de calcio en la arteria coronaria (CAC) para mejorar la especificidad. Si las estatinas están indicadas, reducir los niveles de cLDL en $\geq 30\%$, y si el riesgo a 10 años es $\geq 20\%$, reducir los niveles de cLDL en $\geq 50\%$.
8. En adultos de 40 a 75 años sin diabetes mellitus y riesgo a 10 años del 7,5 al 19,9% (riesgo intermedio), los factores que aumentan el riesgo favorecen el inicio de la terapia con estatinas. Estos factores incluyen: antecedentes familiares de ECV prematura; niveles persistentemente elevados de cLDL ≥ 160 mg/dl; síndrome metabólico; enfermedad renal crónica; antecedentes de preeclampsia o menopausia prematura (edad < 40 años); trastornos inflamatorios crónicos (p. ej., artritis reumatoide, psoriasis o VIH crónico); grupos étnicos de alto riesgo (p. ej., del sur de Asia); elevaciones persistentes de triglicéridos ≥ 175 mg/dl y, si se mide en individuos seleccionados, ApoB ≥ 130 mg/dl, proteína C reactiva de alta sensibilidad $\geq 2,0$ mg/l, índice tobillo-brazo $< 0,9$ y Lp(a) ≥ 50 mg/dl o 125 nmol/l, especialmente a valores más altos de Lp(a). Los factores

que aumentan el riesgo pueden favorecer el tratamiento con estatinas en pacientes con un riesgo a 10 años del 5-7,5% (riesgo límite).

9. En adultos de 40 a 75 años sin diabetes mellitus y con niveles de cLDL ≥ 70 a 189 mg/dl ($\geq 1,8$ -4,9 mmol/l), con un riesgo de ECV a 10 años del $\geq 7,5$ al 19,9%, si la decisión sobre el tratamiento con estatinas es incierta, considerar medir la CAC. Si la CAC es cero, el tratamiento con estatinas se puede suspender o retrasar, excepto en los fumadores, aquellos con diabetes mellitus y aquellos con un fuerte historial familiar de ECV prematura. Un puntaje CAC de 1 a 99 favorece la terapia con estatinas, especialmente en los ≥ 55 años de edad. Para cualquier paciente, si el puntaje CAC es ≥ 100 unidades de Agatston o \geq percentil 75, la terapia con estatinas está indicada a menos que la negociación del riesgo clínico-paciente sugiera lo contrario.
10. Evaluar el cumplimiento y el porcentaje de respuesta a los medicamentos que reducen el cLDL y los cambios en el estilo de vida con la medición repetida de lípidos de 4 a 12 semanas después del inicio de la estatina o el ajuste de la dosis; repetir cada 3-12 meses según sea necesario. Definir las respuestas al estilo de vida y la terapia con estatinas mediante reducciones porcentuales en los niveles de cLDL en comparación con el valor inicial. En los pacientes con ECV con riesgo muy alto, los criterios para asociar una terapia con medicamentos no estatínicos se definen por los niveles umbral de cLDL ≥ 70 mg/dl en los pacientes en terapia con dosis máxima de estatinas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Nota al suplemento

Este artículo forma parte del suplemento «Actualidad de la dislipemia aterogénica en 2018», que cuenta con el patrocinio de laboratorios Mylan.

Bibliografía

1. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med.* 2011;17:1410-22, <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2538>.
2. Orekhov AN, Ivanova EA, Bobryshev YV. Naturally occurring multiple-modified low-density lipoprotein. En: Ruiz M, editor. *Blood lipids and lipoproteins*. New York: Nova Science Publishers Inc; 2015. p. 13-54. Cap. 2.
3. Boren J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2016;27:473-83.
4. Godzien J, Ciborowski M, Armitage EG, et al. A single in-vial dual extraction strategy for the simultaneous lipidomics and proteomics analysis of HDL and LDL fractions. *J Proteome Res.* 2016;15:1762-75.
5. Dietschy JM, Turley SD, Spady DK. Role of liver in the maintenance of cholesterol and low-density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans. *J Lipid Res.* 1993;34:1637-59.
6. Ramasamy I. Update on the molecular biology of dyslipidemias. *Clin Chim Acta.* 2016;454:143-85.
7. Alim A, Tokat Y, Erdogan Y, et al. Liver transplantation for homozygote familial hypercholesterolemia: the only curative treatment. *Pediatr Transplant.* 2016;20:1060-4.
8. Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD, Glennon WE, McNamara PM. Risk factors in coronary heart disease: an evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease: the Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1964;61:888-99.
9. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med.* 1977;62:707-14.
10. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: new perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1979;90:85-91.
11. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med.* 1992;152:1490-500. Multiple Risk Factor Intervention Trial Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA.* 1982;248:1465-1477.
12. Simons LA. Interrelations of lipids and lipoproteins with coronary artery disease mortality in 19 countries. *Am J Cardiol.* 1986;57:5G-10G.
13. Shepherd J, Coble S, Ford I, Isles C, Ross A, Macfarlane P, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 1995;333:1301-7.
14. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al., INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:937-52.
15. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, et al., INTERHEART study investigators. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet.* 2008;372:224-33.
16. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-c and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016;316:1289-97, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.13985>.
17. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al., National Heart Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004;110:227-39, <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000133317.49796.0E>.
18. Catapano AL, Graham I, de Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al., ESC Scientific Document Group 2016. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37:2999-3058, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>.
19. Sabatine MS, Wiviott SD, Im K, Murphy SA, Giugliano RP. Efficacy and safety of further lowering of low-density lipoprotein cholesterol in patients starting with very low levels: a meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2018;3:823-8, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2018.2258>.
20. Masana L, Girona J, Ibarretxe D, Rodríguez-Calvo R, Rosales R, Vallvé JC, et al. Clinical and pathophysiological evidence supporting the safety of extremely low LDL levels-The zero-LDL hypothesis. *J Clin Lipidol.* 2018;12:292-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2017.12.018>.

21. Muntoni S. Cholesterol-lowering drugs for primary prevention? The WOSCOP Study. *Pharmacol Res.* 1997;35:169–70.
22. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA.* 1998;279:1615–22.
23. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:1149–58.
24. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA.* 2002;288:2998–3007.
25. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al., CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:685–96.
26. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368:1155–63.
27. Ridken PM, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. The JUPITER Study. *N Engl J Med.* 2008;359:2195–207.
28. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, Pais P, et al., HOPE-3 Investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2016;374:2021–31.
29. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. A network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1769–81.
30. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy. *Arch Intern Med.* 2006;166:2307–13.
31. Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, Haghfelt T, Faergeman O, Faergeman G, et al., Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) 1994. *Atheroscler Suppl.* 2004;5:81–7.
32. Sacks FM, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. CARE. *N Engl J Med.* 1996;335:1001–9.
33. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic, Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998;339:1349–57.
34. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7–22.
35. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285:1711–8.
36. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. PROVE-IT Study. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:1495–504.
37. James A, de Lemos MD, Michael A, Blazing MD, Stephen D, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA.* 2004;292:1307–16.
38. Spencer FA, Allegre J, Goldberg RJ, et al. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE study. *Ann Intern Med.* 2004;140:857–66.
39. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al., TNT Study. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1425–35.
40. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, et al., for the Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294:2437–45.
41. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ.* 2008;178:576–84.
42. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670–81, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5).
43. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1855–62.
44. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al., REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1071–80.
45. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al., ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006;295:1556–65.
46. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K, 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;66:495–507, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.065>.
47. Nicholls SJ, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316:2373–84.
48. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al., ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379:2097–107.
49. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2019;1–78, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
50. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38:2459–72.

51. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, et al. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE OP. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:1093–103.
52. Cook NR, Mora S, Ridker PM. Lipoprotein(a) and cardiovascular risk prediction among women. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:287–96.
53. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1146–56.
54. Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, Witztum JL, Santer P, Mayr M, et al. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:851–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.061>.
58. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract.* 2017;23 Suppl. 2:1–87.
59. Pérez-Jiménez F, Pascual V, Meco J, Pérez P, Delgado J, Domech M, et al. de recomendaciones de la SEA 2018. El estilo de vida en la prevención cardiovascular. *Clin Investig Arterioscler.* 2018;30:280–310.
60. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129 Suppl 2.:S1–45, <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>.
61. Masana L, Pedro-Botet J, Civeira F, IMPROV-IT clinical implications. Should the high-intensity cholesterol-lowering therapy strategy replace the high-intensity statin therapy? *Atherosclerosis.* 2015;240:161–2.
62. Dykun I, Wiefhoff D, Totzeck M, Al-Rashid F, Jánosi RA, Rassaf T, et al. Discordance between ESC prevention guidelines and observed lipid profiles in patients with known coronary artery disease. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2018;22:73–7.
63. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al., 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA. Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:e285–350, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>.