

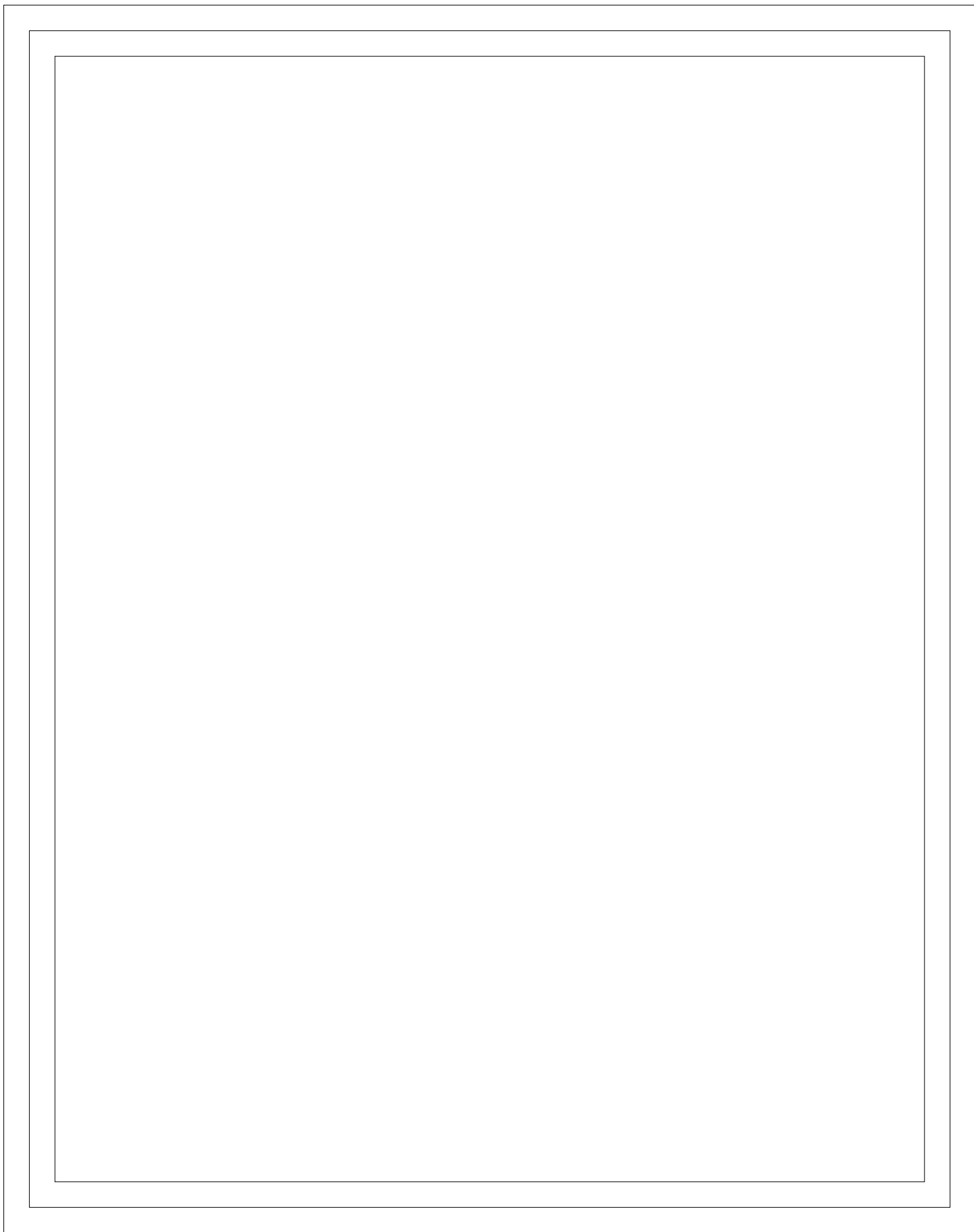
Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos* sobre Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipemias en Adultos 2019

*Sociedad miembro de la *International Atherosclerosis Society*

SOCIEDAD ARGENTINA DE LÍPIDOS
SOCIEDAD CIENTÍFICA

AUTORES

Gerardo Elikir, Carlos Cúneo, Alberto Lorenzatti, Daniel Aimone, Gabriela Berg, Pablo Corral, Lucio Criado, Fernando Elikir, Eduardo Esteban, Augusto Lavalle Cobo, Graciela López, Walter Masson, Juan Patricio Nogueira, Juan Carlos Rivas, Laura Schreier, Daniel Siniawski, Bernardo Spitz y Alberto Cafferata; en nombre del Consejo de Consensos y Normas (CCN) de la Sociedad Argentina de Lípidos.



Guía de práctica clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos* sobre Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipemias en adultos 2019

*Sociedad miembro de la *International Atherosclerosis Society*

AUTORES

Gerardo Elikir¹ (Buenos Aires), Carlos Cúneo² (Salta), Alberto Lorenzatti³ (Córdoba) Daniel Aimone⁴ (La Plata), Gabriela Berg⁵ (Buenos Aires), Pablo Corral⁶ (Mar del Plata), Lucio Criado⁷ (Buenos Aires), Fernando Elikir⁸ (Buenos Aires), Eduardo Esteban⁹ (Buenos Aires), Augusto Lavalle Cobo¹⁰ (Buenos Aires), Graciela López¹¹ (Buenos Aires), Walter Masson¹² (Buenos Aires), Juan Patricio Nogueira¹³ (Formosa), Juan Carlos Rivas¹⁴ (Rosario, Santa Fé), Laura Schreier¹⁵ (Buenos Aires), Daniel Siniawski¹⁶ (Buenos Aires), Bernardo Spitz¹⁷ (Mendoza) y Alberto Cafferata¹⁸ (Buenos Aires); en nombre del Consejo de Consensos y Normas (CCN) de la Sociedad Argentina de Lípidos.

Revisores externos: Luis Cámara^a (Buenos Aires), José De Rosa^b (Tucumán), Gustavo Frechtel^c (Buenos Aires), Jorge Lerman^d (Buenos Aires), Gustavo Maccallini^e (Buenos Aires), José Pablo Werba^f (Milán, Italia).

AFILIACIÓN

1. Médico especialista en Clínica médica y Médico certificado en hipertensión arterial. Experto en Lípidos por la Sociedad Argentina de Lípidos. Profesor del Instituto universitario René Favaloro y docente de la Facultad de Ciencias biomédicas de Universidad Austral. Miembro de la European Atherosclerosis Society y de la Red iberoamericana de hipercolesterolemia familiar. Asesor y ex Director del Consejo de aterosclerosis y trombosis de la Sociedad Argentina de Cardiología. Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos. **2.** Médico cardiólogo. Experto en Lípidos por la Sociedad Argentina de Lípidos. Master en nutrición y alimentación Humana. Diplomado en ética en investigación clínica. Fundador y primer Presidente del Comité de epidemiología y prevención de la Federación Argentina de Cardiología. **3.** Médico cardiólogo e Investigador Clínico. Experto en Lípidos por la Sociedad Argentina de Lípidos. Jefe del área de prevención cardiovascular del Departamento de Cardiología del Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina. Co-Director del Instituto Médico DAMIC / Fundación Rusculleda de Investigación, Docencia y Asistencia en Medicina. Chairman de la Federación regional para las Américas de la International Atherosclerosis Society. Fundador y ex Presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos. **4.** Médico especialista en Clínica médica. Experto en Lípidos por la Sociedad Argentina de Lípidos. Docente de la Cátedra de Medicina interna de la Universidad Nacional de La Plata. Médico del Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce. Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos. **5.** Doctora en Bioquímica, Profesora asociada en el Departamento de Bioquímica clínica, Investigadora independiente de CONICET, en el Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Hospital de Clínicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Experta en Lípidos por la Sociedad Argentina de Lípidos. **6.** Médico especialista consultor en Medicina interna. Experto en Lípidos por la Sociedad Argentina de Lípidos. Encargado del área Lípidos del Instituto de Clínica Médica de Mar del Plata. Docente de la Facultad de Medicina, Cátedra Farmacología, Universidad FASTA, Mar del Plata. **7.** Especialista en Clínica Médica acreditado por la Academia Nacional de Medicina. Experto en Lípidos por la Sociedad Argentina de Lípidos. Profesor del Posgrado de Diabetes y Metabolismo de la UCA. Presidente de la Sociedad Argentina de Medicina (SAM). Magister en Farmacopolítica. **8.** Médico psiquiatra universitario, ex jefe de servicio del Hospital Nacional Braulio A. Moyano. Médico psicoanalista. **9.** Médico cardiólogo. Experto en Lípidos por la Sociedad Argentina de Lípidos. Director de certificaciones de la Sociedad Argentina de Lípidos. Miembro titular de la Sociedad Argentina de Cardiología. Miembro honorario de la Sociedad Argentina de Nutrición. Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos. **10.** Médico cardiólogo. Coordinador del Servicio de Cardiología del Sanatorio Finochietto. **11.** Bioquímica Especialista, Profesora adjunta de la Práctica Profesional bioquímica. Coordinadora Asistencial del Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Hospital de Clínicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Experta en Lípidos por la Sociedad Argentina de Lípidos. **12.** Médico cardiólogo del Área de prevención cardiovascular y Clínica de lípidos del Hospital Italiano de Buenos Aires. Experto en Lípidos por la Sociedad Argentina de Lípidos. Asesor del Consejo de epidemiología y prevención cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología. **13.** Médico endocrinólogo. Hospital Central de Formosa, Facultad de Ciencias de la Salud. Investigador Adjunto del CONICET, Universidad Nacional de Formosa. **14.** Médico Clínico, Experto en Lípidos por la Sociedad Argentina de Lípidos. Director de la Sección Lípidos del Sanatorio Parque y del Instituto Cardiovascular de Rosario (ICR). Ex concurrente de la Johns Hopkins Lipid Clinic. Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos. **15.** Doctora en Bioquímica, Profesora titular, Directora del Departamento de Bioquímica Clínica y Jefe del Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis del Hospital de Clínicas de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires. Experta en Lípidos por la Sociedad Argentina de Lípidos. **16.** Médico cardiólogo. Coordinador de la Clínica de lípidos del Servicio de Cardiología del Hospital Italiano de Buenos Aires. **17.** Médico cardiólogo. Experto en Lípidos por la Sociedad Argentina de Lípidos. Ex Jefe del Departamento de cardiología del Hospital del Carmen de la OSEP de Mendoza. **18.** Médico cardiólogo universitario. Experto en Lípidos por la Sociedad Argentina de Lípidos. Ex secretario técnico del Consejo de epidemiología y prevención cardiovascular y Miembro titular del Consejo argentino de hipertensión arterial de la Sociedad Argentina de Cardiología. Co Director de la Diplomatura en lípidos de la Universidad Barceló. Ex Subdirector médico del Sanatorio Trinidad Mitre. Médico del Departamento de prevención del Sanatorio Finochietto. Miembro titular de la Federación Argentina de Cardiología. **a.** Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires. Programa de Medicina Geriátrica. Profesor Consulto del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires. **b.** Médico especialista en Cardiología. Ex presidente del Comité de epidemiología y prevención de la Federación Argentina de Cardiología (FAC). Docente de posgrado en la carrera de Especialista en cardiología. **c.** Profesor Titular de la Cátedra de Nutrición de la Facultad de Medicina y Profesor Adjunto de la Cátedra de Genética de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires. Investigador Clínico del CONICET. Jefe del Laboratorio de Diabetes y Metabolismo. INIGEM. UBA-CONICET. **d.** Profesor Consulto de Cardiología. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Cardiología. **e.** Bioquímico, especialista en endocrinología y Director Científico de Laboratorio Hidalgo. **f.** Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna. Responsabile Unità Prevenzione Aterosclerosi. Centro Cardiologico Monzino, IRCCS. Milano, Italia.

Sociedad Argentina de Lípidos Autoridades 2019

Presidente: Alberto Mario Cafferata

Vicepresidente: Gerardo Damián Elikir

Secretario: Pablo Corral

Tesorero: Walter Masson Suárez

Revisor de cuentas titular: Bernardo Spitz

Revisor de cuentas suplente: Darío Amoruso

Primer Vocal titular: Daniel Aimone

Segundo Vocal titular: Juan Patricio Nogueira

Primer Vocal suplente: Daniel Siniawski

Segundo Vocal suplente: Augusto Lavalle Cobo

Consejo científico asesor: Alberto Lorenzatti, Carlos Cúneo, Jorge Vilariño[†], José De Rosa

Secretaria de relaciones institucionales internacionales: Laura Schreier

Secretaria ejecutiva: Andrea Yorio

Este documento fue preparado por la Sociedad Argentina de Lípidos para ayudar al médico en la evaluación inicial, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con dislipemias. Esta Guía no pretende reemplazar el juicio clínico del profesional, quien en definitiva está a cargo de la atención de los pacientes.

Abreviaturas

apoA-I: apoproteína A-I

apoB: apoproteína B-100

c-HDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad

c-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad

c-VLDL: colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad

CT: colesterol total

CYP: citocromo P450

DM: diabetes mellitus

ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica

FRV: factores de riesgo cardiovascular

HDL: lipoproteínas de alta densidad

HF: hipercolesterolemia familiar

HTA: hipertensión arterial

IAM: infarto agudo de miocardio

IDL: lipoproteínas de densidad intermedia

LDL: lipoproteínas de baja densidad

LPL: lipasa lipoproteica

Lp(a): lipoproteína(a)

PCR: proteína C reactiva

PCSK9: proproteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9

RCV: riesgo cardiovascular

SM: síndrome metabólico

TG: triglicéridos

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

Índice

1. Introducción	1
1.1. Dislipemias y aterosclerosis	1
1.1.1. Lípidos y lipoproteínas	1
1.1.2. Lipoproteínas aterogénicas	2
1.1.3. Colesterol no HDL	2
1.1.4. Niveles bajos de c-HDL	3
1.1.5. Triglicéridos	3
1.1.6. Lipoproteína(a)	3
1.1.7. Inflamación	3
2. Diagnóstico	4
2.1. El laboratorio clínico en el diagnóstico de las dislipemias	4
2.1.1. Indicaciones preanalíticas para el estudio de lípidos	4
2.1.2. Variables analíticas	5
2.1.3. Índices	8
2.2. Estudios genéticos	9
2.3. Evaluación del riesgo	9
2.3.1. Métodos de evaluación del riesgo	10
2.3.2. Objetivos del tratamiento hipolipemiante	10
2.3.3. Conceptos de umbral y meta de c-LDL	11
3. Escenarios clínicos	11
3.1. Riesgo cardiovascular en la mujer	11
3.1.1. Menopausia	11
3.1.2. Terapia hormonal	12
3.2. Ancianidad	13
3.3. Pluripatología	13
3.3.1. Interacciones farmacológicas	13
3.4. Dislipemias secundarias	14
3.4.1. Hipotiroidismo	14
3.4.2. Colestasis	15
3.4.3. Dislipemias secundarias a fármacos	15
3.5. Enfermedad renal	16
3.6. Síndrome metabólico y diabetes mellitus	16
3.6.1. Síndrome metabólico	16
3.6.2. Diabetes mellitus	16

3.7. Hígado graso	17
3.7.1. Hígado graso y riesgo cardiovascular	17
3.8. Virus de la inmunodeficiencia humana	18
3.9. Enfermedades inflamatorias crónicas	19
4. Tratamiento	19
4.1. Consideraciones generales	19
4.2. Enfoque terapéutico sobre los factores de riesgo	19
4.2.1. Modificaciones del estilo de vida	19
4.2.2. Factores de riesgo concomitantes	20
4.2.3. Nutracéuticos	20
4.3. Enfoque del paciente con enfermedades crónicas	21
4.3.1. Estrategias para mejorar la permanencia en el tratamiento de las enfermedades crónicas	21
4.3.2. ¿Durante cuánto tiempo se debe mantener el tratamiento hipolipemiante?	21
4.4. Intolerancia a los fármacos hipolipemiantes	21
4.4.1. Miopatías: su relevancia	22
4.5. Tratamiento de hipercolesterolemia	24
4.5.1. Estatinas	24
4.5.2. Ezetimibe	25
4.5.3. Inhibición de la PCSK9 con anticuerpos monoclonales	25
4.5.4. Lomitapida	27
4.5.5. Nuevos fármacos	27
4.6. Tratamiento de hiperlipemia mixta y de disminución de HDL (“riesgo residual”)	27
4.6.1. Fibratos	28
4.6.2. Ácidos grasos omega 3	28
4.7. Tratamiento de hipertrigliceridemia severa	28
4.7.1. Nuevos fármacos	29
4.8. Tratamiento de la alteración aislada de HDL	29
4.9. Algoritmos terapéuticos	30
Figura 1: Evaluación y tratamiento del paciente con dislipemia	30
Figura 2: Evaluación y tratamiento del paciente con hipertrigliceridemia	31
5. Conclusiones	32
6. Bibliografía	32

1. Introducción

La elaboración de la primera edición de esta Guía surgió en 2016 como una propuesta interna de la Comisión directiva de la Sociedad Argentina de Lípidos, quien convocó al panel de redacción de Guías de la Sociedad y designó un Comité de dirección compuesto por un Director, un secretario y tres coordinadores y un Comité de redacción distribuidos en tres áreas temáticas, cada una integrada por tres panelistas. En 2019, tras la aprobación de nuevas terapias para el tratamiento de las dislipemias y el avance de los conocimientos se hizo evidente que debía actualizarse el documento de manera de reflejar el escenario actual.

Para esta actualización incluimos nuevos apartados que abordan la problemática que nos propone el tratamiento de las enfermedades crónicas en general y consideramos el escenario de las patologías inflamatorias crónicas a la luz de nuevas pruebas surgidas sobre la relevancia independiente que tienen los procesos inflamatorios en la producción y el tratamiento de la aterosclerosis.

Como mencionamos oportunamente, esta Guía de la Sociedad Argentina de Lípidos da un marco local de referencia de las recomendaciones generales; puede utilizarse para orientar acciones y servir de apoyo a la comunicación entre los médicos y los pacientes. No incluimos recomendaciones basadas en análisis de costo efectividad, los cuales dependen de las características de la población involucrada y de los costos de las intervenciones; la evidencia es escasa y los resultados obtenidos en una población pueden no aplicarse a otra.

1.1. Dislipemias y aterosclerosis

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte y está confirmado que el incremento de colesterol transportado por las LDL (c-LDL) es un factor independiente. Durante la última década se han hecho progresos tendientes a reducir las tasas de mortalidad en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) establecida. En algunos países estas tendencias fueron favorables y reflejan un uso intensificado de drogas cardiovasculares y un mayor acceso a programas eficaces de manejo de enfermedades, entre otros avances.

Las dislipemias causan enfermedad aterosclerótica y son el factor individual más relevante para su desarrollo.¹ La declaración de las Naciones Unidas sobre enfermedades crónicas no transmisibles propone como objetivo para el 2025 disminuir el 25% la enfermedad aterosclerótica prematura y para eso su meta es reducir 20% los niveles altos de colesterol total (CT). Con la intención de lograr el objetivo propuesto se han desarrollado diversas herramientas y en los últimos años se han publicado nuevas Guías elaboradas por diferentes sociedades científicas para orientar el diagnóstico y tratamiento de las dislipemias a los fines de la prevención cardiovascular.²⁻⁶

Si bien en las últimas dos décadas los países desarrollados han logrado disminuir entre 8% y 10% los niveles de colesterol con notable reducción de los eventos coronarios, todavía sigue manteniéndose alarmantemente elevada la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRV) como dislipemia, hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus (DM), entre otros, y de comportamientos poco saludables (tabaquismo, sedentarismo, sobrepeso y otros), especialmente en los países de ingresos bajos o medios, a pesar de los esfuerzos destinados a modificar el estilo de vida y/o incrementar el uso de fármacos cardiovasculares. En nuestro país, las últimas mediciones sobre prevalencia de FRV muestran aumento del sedentarismo, la obesidad, la DM y la hipercolesterolemia durante los últimos años y que la proporción de niños y adultos con niveles óptimos de todos los determinantes de la salud es extremadamente baja.⁷

1.1.1. Lípidos y lipoproteínas

Los lípidos que circulan por la sangre, colesterol, triglicéridos (TG) y fosfolípidos, lo hacen unidos a proteínas (apo) constituyendo macromoléculas complejas denominadas lipoproteínas. De esta manera, sustancias insolubles como son los lípidos pueden ser transportadas en el medio acuoso de la sangre. En cada una de las lipoproteínas se encuentran todos los lípidos antes mencionados aunque en diferentes

proporciones. Así, la composición relativa de triglicéridos, colesterol y apoproteínas difiere en cada clase de partícula.

La composición, funciones y metabolismo de cada una de estas partículas son variables. Mientras que las LDL contienen principalmente colesterol y apoproteína B (apoB), las VLDL transportan principalmente triglicéridos (45%) y las IDL, TG y colesterol en similares proporciones (relación 1:1). Las VLDL y las IDL contienen otras proteínas características como apoCII y apoE. En cuanto a las HDL, el componente apoproteico, que representa el 50% de la partícula, está compuesto principalmente por apoproteína A-1 (apoA-1) y otras proteínas, y el componente lipídico se reparte entre fosfolípidos y colesterol.

De características peculiares es la lipoproteína(a), una partícula semejante a las LDL, que contiene una molécula de apoB a la cual va unida en forma covalente una molécula de apoproteína(a) y transporta principalmente colesterol. Esta apoproteína(a) contiene múltiples dominios (“*kringles*”) y se encuentra un número variable de repeticiones del *kringle* IV tipo 2 (KIV-2) codificadas en la secuencia genómica que le confieren un gran polimorfismo que afecta su concentración plasmática y la metodología de medición de esta partícula (ver más abajo en “Variables analíticas”).

Las lipoproteínas se pueden clasificar de acuerdo a diferentes criterios, el más utilizado es la densidad y a partir de la cual se reconocen lipoproteínas de muy baja (VLDL), intermedia (IDL), baja (LDL) y alta (HDL) densidad. Las lipoproteínas intermedias forman parte del conjunto de remanentes de VLDL y están constituidas por partículas en diferentes estados de degradación que van perdiendo progresivamente sus triglicéridos a medida que circulan en el plasma por efecto de la lipólisis intravascular, manteniendo su contenido de colesterol.

1.1.2. Lipoproteínas aterogénicas

El colesterol que se encuentra en las placas de ateroma proviene de las lipoproteínas con apoB, tanto de LDL y Lp(a) como de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. La mayor parte del colesterol que se deposita en las arterias es aportado por las LDL debido a que es la lipoproteína que se encuentra en mayor número en circulación. Por esta razón, se suele dar más importancia a los niveles de colesterol transportado por las c-LDL.

El papel de las lipoproteínas ricas en triglicéridos se encuentra bajo investigación: los quilomicrones y las VLDL grandes al parecer no son aterogénicas, en cambio las altas concentraciones de estas partículas pueden causar pancreatitis. En cambio, los remanentes de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, las cuales contienen colesterol, intervienen en la aterogénesis ya que atraviesan el endotelio y pueden ser captadas rápidamente por los macrófagos en el espacio subendotelial sin necesidad de modificación previa. En las situaciones en las que los triglicéridos están elevados, como ocurre en DM, obesidad o síndrome metabólico (SM), se encuentra un número elevado de lipoproteínas remanentes que contribuyen en forma relevante a la aterogénesis aportando el colesterol que contienen.

1.1.3. Colesterol no HDL

Existe una manera útil y práctica de evaluar en forma más completa el riesgo aterogénico de las lipoproteínas que es el cálculo del colesterol no HDL.* Para efectuar este cálculo, simplemente se sustrae el c-HDL del colesterol total.

Cálculo de colesterol no HDL

• **Colesterol no HDL = Colesterol Total – c-HDL**

El colesterol no HDL representa al colesterol transportado por todas las lipoproteínas aterogénicas, las cuales contienen apoB: LDL, Lp(a) y lipoproteínas ricas en TG (VLDL, IDL y remanentes de quilomicrones). El colesterol no HDL es comparable al c-LDL como predictor de riesgo cardiovascular (RCV) y es un objetivo

secundario del tratamiento en pacientes con hipertrigliceridemia leve y moderada, en los cuales la determinación de c-LDL es menos precisa.⁹ Sobre este tópico relevante la Sociedad Argentina de Lípidos elaboró un documento (**“Riesgo Residual Cardiovascular en Lípidos”**) el cual puede ser consultado para más detalles (www.sociedadargentinadelipidos.com.ar).

1.1.4. Niveles bajos de c-HDL

Niveles bajos de c-HDL están asociados en forma independiente con el RCV y esta asociación es aún más fuerte que con c-LDL. Niveles de c-HDL menores de 40 mg/dL en hombres y de 45 mg/dL en mujeres pueden ser considerados un marcador de RCV incrementado. Sin embargo, recientes estudios de randomización mendeliana y de intervención con inhibidores de CETP han puesto en duda su papel causal.¹⁰

1.1.5. Triglicéridos

Mientras que está confirmado que el c-LDL es una causa de aterosclerosis, la relación entre la concentración de triglicéridos plasmáticos y el RCV es controvertida.¹¹ Los estudios de observación muestran que los niveles elevados de TG se asocian con aumento del RCV pero los mecanismos pro aterogénicos de los triglicéridos permanecen poco claros.

Es frecuente encontrar una combinación de niveles moderadamente elevados de triglicéridos y niveles bajos de c-HDL en pacientes con DM tipo 2, obesidad abdominal y resistencia a la insulina. Este patrón lipídico se asocia a LDL pequeñas y densas y aumento de partículas remanentes. En esta situación, hay cantidades excesivas de lipoproteínas aterogénicas y sería el contenido de colesterol en sí de estas partículas más que sus triglicéridos el componente causal.¹² Así, los pacientes con hipertrigliceridemia podrían beneficiarse de un tratamiento normolipemiente que aborde todas las anomalías lipídicas presentes.¹³

En el caso de hipertrigliceridemia severa, hay riesgo aumentado de pancreatitis aguda y por ende el tratamiento está orientado a prevenir esta devastadora consecuencia (**ver más abajo “Tratamiento de hipertrigliceridemia severa”**).

1.1.6. Lipoproteína(a)

La Lp(a) puede promover aterotrombosis a través de varias vías: depósito en la íntima de colesterol derivado de Lp(a), activación de células inflamatorias y actividad protrombótica y antifibrinolítica de apoproteína(a). De esta manera las concentraciones elevadas de Lp(a) se asocian con riesgo aumentado de enfermedad coronaria y vasculocerebral y de estenosis aórtica en forma independiente de c-LDL.¹⁴ Uno de los problemas con esta lipoproteína es que normalmente no responde al tratamiento con estatinas. Nuevos tratamientos, como son los inhibidores de proproteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9 (PCSK9) y otros agentes, reducen las concentraciones de Lp(a) pero hasta el momento se desconoce si este efecto contribuye a los beneficios clínicos observado con estos fármacos.

1.1.7. Inflamación

Existe una relación entre aterosclerosis e inflamación que es conocida desde hace varios siglos, aunque los mecanismos responsables de esta asociación comenzaron a estudiarse en profundidad recién hace pocas décadas y muy recientemente quedó bien establecida que esta relación es independiente.¹⁵⁻¹⁷ La inflamación es un promotor clave de aterosclerosis y marcadores circulantes de inflamación, incluyendo proteína C reactiva (PCR) e interleukina-6, se asocian con riesgo aumentado de eventos cardiovasculares en forma independiente de los factores de riesgo tradicionales.¹⁸

En forma recíproca, los lípidos plasmáticos juegan un papel en la activación de distintas vías inflamatorias, incrementando la producción de citoquinas inflamatorias, mientras que la inflamación afecta el metabolismo lipídico de distintas maneras.¹⁹ De esta manera, así como existe un riesgo residual lipídico que

surge de la persistencia de alteraciones en las lipoproteínas circulantes a pesar del tratamiento con estatinas, también existe un riesgo residual inflamatorio que puede ser modificado con terapias antiinflamatorias que no modifican el perfil lipídico.¹⁷ Así, el riesgo residual puede ser abordado desde ambos frentes a través de intervenciones terapéuticas destinadas a modificar cada una de estas “vertientes de riesgo”.

2. Diagnóstico

2.1.El laboratorio clínico en el diagnóstico de las dislipemias

El diagnóstico y la evaluación de las dislipemias es bioquímico y clínico. El laboratorio clínico debe armonizar todos sus procedimientos para un correcto diagnóstico bioquímico que permita valorar el riesgo cardiovascular, asegurar exactitud y precisión en las medidas y estar preparados para los cambios que surgen de la medicina basada en la evidencia.

Los laboratorios que realizan el diagnóstico bioquímico de las dislipemias, deben estar suscritos a un programa de control de calidad externo que les permita asegurar la exactitud o veracidad de los resultados en el tiempo. Tanto la Federación Internacional de Química Clínica y Laboratorio Clínico, como el Centro para el Control y Prevención de enfermedades de los Estados Unidos, a través de sus Comités de lípidos, trabajan en forma continua en la elaboración de políticas para el aseguramiento de la calidad.

La evaluación de las dislipemias comienza con un perfil de lípidos que en la mayoría de los casos no requiere ayuno y consiste en la medida de colesterol total, triglicéridos, c-HDL, c-LDL y la relación colesterol total / c-HDL.

El laboratorio también puede informar el colesterol no HDL obtenido mediante cálculo. Este cálculo no agrega costos y no necesita de ayuno. Como ya se ha mencionado, el cálculo del colesterol no HDL representa una medición de todo el colesterol contenido en las lipoproteínas aterogénicas: c-LDL, colesterol remanente y colesterol de Lp(a) y es de utilidad para establecer objetivos terapéuticos, especialmente en las hipertrigliceridemias. Adicionalmente, puede proporcionar el cálculo del colesterol remanente (**ver más abajo**) que representa todo el colesterol de las lipoproteínas ricas en TG, estas son, VLDL, IDL y, fuera del ayuno, remanentes de quilomicrones.

2.1.1.Indicaciones preanalíticas para el estudio de lípidos

Los niveles lipídicos pueden verse afectados por factores relacionados con el medio ambiente, la dieta, la actividad física y las variaciones estacionales. Existe variación intra individual en los niveles de lípidos: para el colesterol total se estima entre el 5% y el 10% y para los triglicéridos >20%.

Si bien los niveles de triglicéridos varían en relación con la ingesta, la realización del perfil de lípidos sin ayuno previo refleja mejor el verdadero estado metabólico dado que detecta los remanentes lipoproteicos en circulación, es un mejor predictor del RCV y simplifica la toma de muestras.^{20,21}

El reciente Consenso que elaboraron en conjunto la Sociedad Europea de Aterosclerosis y la Federación Europea de Química Clínica y Medicina de Laboratorio recomienda la determinación del perfil lipídico en muestras sin ayuno en la mayoría de los casos, incluyendo los pacientes admitidos con síndrome coronario agudo, niños, ancianos, pacientes con DM (debido al riesgo de hipoglucemia), entre otras indicaciones.²⁰ El ayuno de 10 hs. es requerido cuando los triglicéridos son mayores a 440 mg/dl o

en casos de hipertrigliceridemia conocida, al iniciar medicaciones que causan hipertrigliceridemia severa, en pacientes que se recuperan de una pancreatitis por hipertrigliceridemia o cuando se realicen determinaciones bioquímicas adicionales que requieran ayuno o muestras matinales (glucemia en ayuno, monitoreo de fármacos, etc.).

Otra recomendación que se realiza antes de extraer muestra para el estudio lipídico es la de no beber alcohol 24 hs. antes de la prueba, basada principalmente en el efecto que tiene la ingesta mayor a 100 g de alcohol, especialmente si ocurre en un periodo menor de 8 hs.

Finalmente, al momento de la extracción de sangre se debe hacer el registro de toda la medicación que recibe el paciente para interpretar posibles variaciones debidas a medicamentos como beta-bloqueadores, diuréticos, hormonas, antiretrovirales, entre otros y no suspender la medicación hipolipemiente para realizar el estudio lipídico.

2.1.2. Variables analíticas

Colesterol LDL

El método de referencia para la medida directa de c-LDL es la β cuantificación, el cual requiere ultracentrifugación del suero o del plasma a densidad de 1,006 g/mL para separar VLDL y Qm de LDL, HDL y Lp(a) y medir el colesterol antes y después de precipitar LDL y Lp(a).²²

Los métodos automatizados de última generación no requieren que la muestra haya sido extraída en ayuno.

Una manera más sencilla de obtener el c-LDL, de uso ampliamente difundido, es el método desarrollado por Friedewald en los años 70 y que mantiene su vigencia en la actualidad.²³ Este método indirecto sólo requiere la medición de CT, TG y c-HDL mediante métodos de rutina y asume dos premisas: la primera es que en las VLDL la proporción entre los TG y el colesterol es relativamente constante y aproximadamente de 5:1; la segunda, que la mayoría de los TG que circulan en el plasma están contenidos en las VLDL.

Fórmula de Friedewald

$$\bullet \text{ c-LDL} = \text{CT} - \text{c-HDL} - \text{TG}/5$$

De esta manera se evita la utilización de las técnicas analíticas más complejas de medición directa. Sin embargo, la proporción de colesterol y de TG en las VLDL varía considerablemente cuando los niveles plasmáticos de lípidos se encuentran en los extremos. Por este motivo la fórmula de Friedewald no puede ser aplicada cuando los TG superan los 200 mg/dl y cuando el c-LDL es menor a 70 mg/dl, ya que en esos casos es muy frecuente que las lipoproteínas presenten alteraciones en su composición y que la proporción entre el colesterol y los TG dentro de las VLDL circulantes no se mantenga fija.^{9,24}

Se ha desarrollado un nuevo método que podría ser útil para el cálculo del c-LDL en aquellas circunstancias en que el uso de la fórmula de Friedewald está limitado.²⁵ Mediante este sencillo procedimiento puede estimarse el c-LDL en aquellos pacientes con TG elevados o niveles relativamente bajos de c-LDL (<70mg/dL) cuando la medición directa no se encuentre disponible.

El método relaciona los valores del perfil lipídico de cada persona con un factor variable que permite estimar el c-VLDL a partir de la concentración de TG. Este factor variable se puede encontrar en la **Tabla 1 (disponible en www.lldcalculator.com)**.

Tabla 1: Proporción entre Triglicéridos y Colesterol en las VLDL (Martin-Hopkins)²⁵

		Colesterol no HDL (mg/dL)					
		<100	100-129	130-159	160-189	190-219	≥220
Triglicéridos (mg/dL)	0-49	3,5	3,4	3,3	3,3	3,2	3,1
	50-56	4	3,9	3,7	3,6	3,6	3,4
	57-61	4,3	4,1	4	3,9	3,8	3,6
	62-66	4,5	4,3	4,1	4	3,9	3,9
	67-71	4,7	4,4	4,3	4,2	4,1	3,9
	72-75	4,8	4,6	4,4	4,2	4,2	4,1
	76-79	4,9	4,6	4,5	4,3	4,3	4,2
	80-83	5	4,8	4,6	4,4	4,3	4,2
	84-87	5,1	4,8	4,6	4,5	4,4	4,3
	88-92	5,2	4,9	4,7	4,6	4,4	4,3
	93-96	5,3	5	4,8	4,7	4,5	4,4
	97-100	5,4	5,1	4,8	4,7	4,5	4,3
	101-105	5,5	5,2	5	4,7	4,6	4,5
	106-110	5,6	5,3	5	4,8	4,6	4,5
	111-115	5,7	5,4	5,1	4,9	4,7	4,5
	116-120	5,8	5,5	5,2	5	4,8	4,6
	121-126	6	5,5	5,3	5	4,8	4,6
	127-132	6,1	5,7	5,3	5,1	4,9	4,7
	133-138	6,2	5,8	5,4	5,2	5	4,7
	139-146	6,3	5,9	5,6	5,3	5	4,8
	147-154	6,5	6	5,7	5,4	5,1	4,8
	155-163	6,7	6,2	5,8	5,4	5,2	4,9
	164-173	6,8	6,3	5,9	5,5	5,3	5
	174-185	7	6,5	6	5,7	5,4	5,1
186-201	7,3	6,7	6,2	5,8	5,5	5,2	
202-220	7,6	6,9	6,4	6	5,6	5,3	
221-247	8	7,2	6,6	6,2	5,9	5,4	
248-292	8,5	7,6	7	6,5	6,1	5,6	
293-399	9,5	8,3	7,5	7	6,5	5,9	
400-13975	11,9	10	8,8	8,1	7,5	6,7	

Modo de uso: localizar la celda que cruza el rango de triglicéridos con el rango de colesterol no HDL del paciente para hallar el factor variable que indica la proporción estimada entre triglicéridos y colesterol en las VLDL circulantes. Reemplazar con este valor el denominador en la fórmula de Friedewald.

Ejemplo: en un paciente con colesterol total de 250 mg/dL, triglicéridos de 300 mg/dL, c-HDL 40 mg/dL y colesterol no HDL de 210 mg/dL la proporción hallada es 6,5 (en lugar de 5, como se asume según Friedewald). Utilizando este factor variable en la fórmula de Friedewald obtenemos un valor de c-LDL = 164 mg/dL (en lugar de 150 mg/dL). La discrepancia es del 10%. Una explicación más detallada puede hallarse en el texto.

Una vez conocido el valor de este factor variable, se reemplaza el denominador F en la fórmula de Friedewald con el valor obtenido en la tabla y se calcula el c-LDL en mg/dL.

$$\bullet \text{ c-LDL} = \text{CT} - \text{c-HDL} - \text{TG/F}$$

Colesterol LDL “verdadero”

No está suficientemente reconocido que el valor de c-LDL obtenido en el laboratorio incluye al colesterol de la Lp(a). Habitualmente su aporte de colesterol no contribuye en forma significativa y el error introducido por esta simplificación no es relevante, pero en personas con niveles de Lp(a) por encima de 50 mg/dL la sobreestimación de la medición de CT, de colesterol no HDL y de c-LDL puede ser sustancial. Esta circunstancia podría explicar algunos casos de pacientes que responden poco a las estatinas.

Para estimar el valor de c-LDL “verdadero”, esto es, corregido por la concentración de Lp(a), puede aplicarse la modificación que hizo Dahlen a la fórmula de Friedewald, la cual asume que el 30% de la masa de Lp(a) está constituida por colesterol.²⁶

$$\bullet \text{ c-LDL corregido} = \text{CT} - \text{c-HDL} - \text{TG/5} - \text{Lp(a)} \times 0,3$$

Esta corrección se admite cuando la cantidad de Lp(a) se expresa en mg/dL (ver más adelante).

Colesterol remanente

El colesterol remanente representa el colesterol de las lipoproteínas ricas en TG y puede ser calculado con la siguiente fórmula:

$$\bullet \text{ Colesterol remanente} = \text{CT} - \text{c-HDL} - \text{c-LDL}$$

En la fórmula pueden utilizarse los valores del perfil lipídico provenientes de muestras obtenidas tanto en ayuno como sin ayuno. Si el c-LDL se obtiene por cálculo, el colesterol remanente equivale a TG/5.

El colesterol remanente es un fuerte factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y se consideran anormales los valores por encima de 30 mg/dL, para muestras en ayuno, y de 35 mg/dL, para muestras sin ayuno.²⁰

Apoproteínas A y B

La apoB y apoA-I se miden con ensayos inmunturbidimétricos automatizados. En estos no interfieren las concentraciones de triglicéridos y no requieren la toma de muestra en ayuno.

La apoB está presente en las VLDL, IDL, LDL y Lp(a) y es un indicador del número de partículas aterogénicas, dado que cada partícula lipoproteica contiene una única molécula de apoB. Su determinación es especialmente útil en pacientes con hiperlipemia familiar combinada, con DM y con síndrome metabólico (SM) en quienes es importante identificar la presencia de LDL pequeñas y densas (**ver más abajo el apartado “Índices”**).²⁷ La utilidad de su medición y las metas de apoB se describen más abajo, en “Objetivos del tratamiento hipolipemiante”.

La apoA-I es la principal proteína de las HDL. Cada partícula de HDL contiene varias moléculas de apoA-I. Concentraciones <120 mg/dl en hombre y <140 en mujeres generalmente se asocian a bajas concentraciones de c-HDL. La medición de la apo A-I identifica a los individuos con hipoalfalipoproteinemia y permite calcular el índice apoB/apo A-I, el cual posee elevado valor predictivo.¹

Lipoproteína(a)

La estandarización metodológica de su medida ha constituido un problema ya que es una de las lipoproteínas más complejas por su heterogeneidad de tamaño, sus diversos componentes y su estructura inusual. Para medir Lp(a) en plasma o suero se utilizan métodos inmunológicos como ELISA, nefelometría y turbidimetría, con el principal desafío de garantizar la exactitud en su medida de manera de evitar las interferencias metodológicas de las isoformas variables que ofrece el *kringle* IV-2 de la apoproteína(a). Para discriminar la real contribución de esta partícula al RCV debe determinarse su concentración por métodos fiables que detecten la apoproteína(a) y expresar su cantidad como concentración de apoproteína(a) o como masa total de Lp(a), en mg/dL. Se implementan anticuerpos monoclonales o policlonales tratados y se destaca la importancia de que el material de referencia haya sido certificado por la OMS/IFCC.²⁸

La medición de Lp(a) complementa el perfil lipídico y podría resultar de utilidad para evaluar el riesgo en personas con ECVA prematura o recurrente a pesar del tratamiento hipolipemiante óptimo, con hipercolesterolemia familiar, con historia familiar de ECVA prematura, con historia familiar de Lp(a) elevada o con riesgo intermedio. Se debe considerar también su medición en aquellas personas que presentan una reducción de c-LDL menor a la esperada en respuesta a las estatinas de manera de estimar el valor verdadero de c-LDL (ver más arriba “Colesterol LDL verdadero”).⁹

PCR ultrasensible

Para la determinación de alta sensibilidad de los niveles de PCR ultrasensible se utilizan inmunoensayos turbidimétricos o nefelométricos que brindan excelente precisión, con un coeficiente de variación <4% y un valor predictivo positivo del 86% y su medición tiene cierto valor pronóstico en los procesos inflamatorios relacionados con la aterosclerosis.

2.1.3. Índices

Las diferentes relaciones entre los lípidos, las lipoproteínas y las apolipoproteínas pueden brindar información adicional para el diagnóstico y pueden ser de utilidad para la predicción del RCV (**Tabla 2**).

Tabla 2: El laboratorio clínico en las dislipemias

Índice	Significado
Colesterol total / c-HDL > 4,5	Riesgo aterogénico
ApoB/apoA-I*	Riesgo aterogénico
Triglicéridos / c-HDL > 3,0	Resistencia a la insulina
Triglicéridos / c-HDL > 3,5	Presencia de LDL pequeñas y densas

*No hay evidencia que apoye un valor de corte definido. Un nivel >0,8 sugiere un riesgo cardiovascular aumentado.

Abreviaturas: apoA-I = apoproteína A-I; apoB = apoproteína B; c-HDL = colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; LDL = lipoproteínas de baja densidad

2.2. Estudios genéticos

El acceso a la información genética relacionada a los trastornos lipídicos se ha expandido en los últimos años, en parte debido a la disminución en los costos y a la disponibilidad creciente de este tipo de estudios.²⁹ Esto ha permitido identificar las mutaciones que causan formas monogénicas de enfermedades severas que pueden permanecer silentes durante etapas precoces de la vida, como la hipercolesterolemia familiar (HF) o el síndrome de hiperquilomicronemia familiar, en las cuales la detección temprana y la instauración de

una terapéutica precoz ha demostrado cambiar el curso natural de la enfermedad.^{30,31} También, la biología molecular nos ha permitido explicar fenotipos severos de dislipemias a través de la utilización de scores poligénicos construidos sobre la base de polimorfismos de nucleótido simple (*single nucleotide polymorphisms* o SNPs, por sus siglas en inglés).³²

A pesar de que existe evidencia sólida que afirma que en ciertos escenarios un diagnóstico genético beneficia en cuanto a la caracterización del tipo de trastorno lipídico, favorece y permite un diagnóstico familiar y brinda importante información en cuanto a su pronóstico y posibilidad terapéutica³³, en la actualidad no se recomienda la utilización rutinaria de las herramientas para el diagnóstico genético de las dislipemias.

Por el momento el estudio genético estaría reservado para confirmar el diagnóstico clínico de HF en el caso índice y para facilitar el diagnóstico de los familiares.^{34,35} Esta última estrategia se considera la más costo-efectiva para la identificación de familiares afectados de un caso índice con HF y es denominada “diagnóstico en cascada”. Una revisión sobre este tema puede consultarse en el Consenso de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre Hipercolesterolemia Familiar, el cual está disponible en www.sociedadargentinadelipidos.com.ar.

Si bien el cuidado personalizado y la medicina de precisión son estrategias promisorias, la solicitud del estudio genético en el contexto de un trastorno lipídico deberá considerar primariamente el deseo del paciente, el beneficio potencial obtenido y, fundamentalmente, si el resultado modificará el enfoque diagnóstico y pronóstico y la estrategia terapéutica a implementar.

2.3. Evaluación del riesgo

Predecir las posibilidades que tiene un individuo de desarrollar un episodio cardiovascular agudo es un desafío médico. La evaluación del riesgo cardiovascular permite ubicar a nuestro paciente dentro del continuum cardiovascular a los fines de justificar el tratamiento y determinar el nivel de intensidad con que debemos implementarlo. Dado que la enfermedad aterosclerótica tiene un origen multifactorial, para estimar el riesgo de sujetos “aparentemente sanos” de presentar un evento vascular, es importante considerar todos los factores de riesgo en forma simultánea, en esencia, realizar una evaluación del riesgo global.

A partir de grandes estudios epidemiológicos se desarrollaron varios puntajes para predecir el riesgo cardiovascular. Dado que, los sujetos con antecedentes cardiovasculares previos o ciertas circunstancias clínicas como la diabetes implican “per se” un riesgo más elevado, el uso de estas funciones va dirigido a pacientes en prevención primaria, esto es, aquellos en quienes no se ha presentado alguna de las formas de la ECVA (**tabla 3**).

Tabla 3: Formas clínicas de la Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica (ECVA)

ECVA clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Infarto agudo de miocardio u otro síndrome coronario agudo • Revascularización arterial (coronaria, carotídea, periférica) • Accidente cerebrovascular isquémico de grandes vasos • Ataque isquémico transitorio • Manifestaciones clínicas de la enfermedad vascular periférica (renal, aórtica, carotídea, iliofemoral)
Evidencia de aterosclerosis subclínica	<ul style="list-style-type: none"> • Detección de placas ateroscleróticas por angiografía o tomografía coronaria • Eco-stress o pruebas nucleares de perfusión anormales • Score de calcio coronario ≥ 100 unidades Agatston o \geq percentilo 75^o para sexo y edad • Ecografía arterial mostrando alteración de la estructura arterial por placas ateroscleróticas (protrusión hacia la luz con pérdida de alineación respecto a la pared adyacente, aneurisma de origen aterosclerótico) • Índice tobillo / brazo $< 0,9$

2.3.1. Métodos de evaluación del riesgo

Los puntajes de riesgo son herramientas muy útiles en la práctica clínica, utilizan variables clínicas fáciles de obtener en el consultorio, pero tienen limitaciones relacionadas con la calibración y la capacidad de discriminación.³⁶ Lamentablemente, no contamos con un puntaje de riesgo surgido de un estudio epidemiológico local. Considerando esta limitación, y a la espera de contar con funciones propias desarrolladas en nuestro país, esta Guía recomienda utilizar cualquier puntaje de riesgo para estratificar al paciente en prevención primaria, aunque es razonable priorizar el uso del puntaje de riesgo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para nuestro país, que corresponde a la región B de las Américas.³⁷

La mayoría de las funciones de riesgo estiman los eventos en el corto plazo. Sin embargo, la evaluación del riesgo a largo plazo es de particular relevancia en las personas más jóvenes. En ese sentido, se han desarrollado funciones que extienden el horizonte temporal de 10 a 30 años. Con el mismo fundamento, surge el concepto de riesgo a lo largo de la vida o “lifetime risk”.^{38,39} De manera que, conociendo los FRV que presenta una persona, podremos estimar la probabilidad de que desarrolle un evento CV a lo largo de su vida.

La evaluación del riesgo cardiovascular puede ser complementada con elementos adicionales (bioquímicos, clínicos, genéticos) no incluidos en la mayoría de los puntajes de riesgo (PCR ultrasensible, Lp[a], apoB, antecedentes heredofamiliares, enfermedades inflamatorias crónicas, insuficiencia renal). Asimismo, el uso de imágenes como herramientas para la estratificación de riesgo puede ser de gran utilidad. La búsqueda de aterosclerosis subclínica, como son la detección de placas ateromatosas carotídeas por ultrasonido, la medición del score de calcio coronario por tomografía computada o el cálculo del índice tobillo-brazo podrían ser herramientas que optimicen la estimación del riesgo cardiovascular global.^{40,41} La detección de placas ateromatosas por ultrasonido se asocia con un mayor riesgo cardiovascular, no utiliza radiación, tiene buena reproducibilidad y suele estar accesible en los centros de salud. La cuantificación del calcio coronario por tomografía computada (medido en unidades Agatston) permite valorar el depósito de calcio en las arterias coronarias y ha demostrado ser una herramienta útil para estratificar el riesgo cardiovascular. El estudio utiliza poca radiación, no utiliza contraste, y el valor “0” de tal score tiene un fuerte valor predictivo negativo.⁴² En cuanto al índice tobillo brazo, un valor <0,9 se asocia con riesgo elevado de ECVA.

Finalmente, se han desarrollado funciones de riesgo que incorporan la información brindada por las imágenes a los factores de riesgo tradicionales (score MESA: score de calcio coronario; score ARIC: espesor medio intimal carotídeo/ presencia de placa).⁴³ Estos elementos adicionales, especialmente los métodos complementarios basados en imágenes, cobran mayor utilidad en la toma de decisiones en sujetos clasificados como de “riesgo intermedio”. Se debe mencionar que otros factores “emergentes” han sido asociados con RCV aumentado pero aún no se ha determinado fehacientemente que tengan valor aditivo.³

2.3.2. Objetivos del tratamiento hipolipemiente

Una afirmación clásica de la epidemiología expresa que se debe ajustar la intensidad del tratamiento al nivel basal de riesgo, permitiendo de esta manera asignar la estrategia terapéutica adecuada a cada tipo de paciente, sobre la base de la particular combinación de factores de riesgo presentes. El c-LDL es el objetivo primario del tratamiento por la robusta información que relaciona la reducción de sus niveles con la disminución del RCV.

Alternativas como colesterol no HDL y apoB son de utilidad cuando hay aumento de triglicéridos o cuando el cálculo de c-LDL no se puede aplicar (ver más arriba “Variables analíticas”).^{25,44} Para colesterol no HDL la meta propuesta es de 30 mg/dL por encima de la meta de c-LDL y para apoB, la meta propuesta es <80 mg/dL.⁵

Debe tenerse en cuenta que hasta el momento no hay pruebas consistentes de que los tratamientos dirigidos a reducir los niveles de colesterol no HDL o apoB reduzcan el riesgo, en comparación con los tratamientos dirigidos al c-LDL.

2.3.3. Conceptos de umbral y meta de c-LDL

Se define como umbral de c-LDL a la concentración plasmática a partir de la cual se recomienda la iniciación del tratamiento. Un ejemplo del concepto de metas puede verse en el **cuadro 6**.

Se define como meta de c-LDL a la concentración plasmática a alcanzar en una situación dada a los fines de reducir el RCV (**ver Figura 1**). Por ejemplo, en los pacientes con aterosclerosis el c-LDL debería reducirse hasta llegar a un valor por debajo de 70 mg/dL o al menos, hasta lograr una reducción mínima del 50% de su valor inicial.

3. Escenarios clínicos

3.1. Riesgo cardiovascular en la mujer

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte entre las mujeres, superando en número conjuntamente al cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas, la enfermedad de Alzheimer y los accidentes. El tabaquismo, la HTA, la obesidad, el sedentarismo y la DM en la mujer parecen ser factores muy potentes en el incremento del RCV incluso antes de la menopausia, debido a lo cual su pesquisa y control debe indicarse antes de la menopausia si hay antecedentes familiares de estos factores de riesgo o de eventos cardiovasculares precoces.⁴

Situaciones clínicas a ser considerada en el riesgo cardiovascular de la mujer:

- Menopausia prematura (antes de los 40 años de edad)
- Desórdenes asociados al embarazo (HTA, preeclampsia, DM gestacional, feto pequeño para edad gestacional, parto prematuro)
- Poliquistosis ovárica
- Historia de quimioterapia y radiación recibida en el hemitórax izquierdo, habitualmente para tratamiento del cáncer de mama

Las mujeres en edad fértil que están tratadas con estatinas y son sexualmente activas deberían ser interrogadas sobre el uso de anticoncepción confiable. Las mujeres con hipercolesterolemia tratadas con estatinas que planean quedar embarazadas deberán suspender las estatinas uno a dos meses antes de intentar el embarazo. En el caso de que un embarazo suceda al momento de estar tomando estatinas deben suspender esta medicación en forma inmediata.⁴

3.1.1. Menopausia

El RCV aumenta luego de la menopausia y la menopausia precoz, ya sea natural o quirúrgica, se asocia con enfermedad coronaria prematura. Estos hechos permiten inferir una asociación directa entre la deprivación hormonal y la incidencia de ECVA.⁴⁵

El cese de la función ovárica marca un punto de inflexión en el desarrollo de los factores de riesgo y en la aparición de eventos cardiovasculares. Los estrógenos influyen activamente el metabolismo lipídico y lipoproteico y ejercen una función importante sobre el endotelio, donde aumentan la síntesis de prostaciclina y de óxido nítrico y la sensibilidad a la insulina (**Cuadro 1**).⁴⁶

Cuadro 1: Efecto de los estrógenos sobre el perfil lipídico

✓ Estimulan la síntesis de receptores de LDL, favoreciendo el catabolismo de IDL y LDL
✓ Estimulan la síntesis hepática de triglicéridos, aumentando la síntesis y secreción de VLDL
✓ Inhiben la síntesis de lipasa hepática, disminuyendo su actividad
✓ Estimulan la síntesis de apoA-I e inhiben la síntesis de los receptores SR-BI, aumentando la concentración de HDL
✓ Inhiben la síntesis de LPL del tejido adiposo abdominal, disminuyendo el depósito de triglicéridos en este tejido
✓ Inhiben la síntesis de apoproteína(a) y de Lp(a)

Abreviaturas: apoA-I = apoproteína A-I; HDL = lipoproteínas de alta densidad; IDL = lipoproteínas de densidad intermedia; LDL = lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína(a); LPL = lipasa lipoproteica; SR-BI = receptor scavenger clase B, tipo I; VLDL = lipoproteínas de muy baja densidad

También se ven afectados el mantenimiento del peso, la distribución de la grasa corporal y aparecen cambios en el estado de ánimo que pueden promover el sedentarismo. Estos efectos en su conjunto se reflejan en la protección que tienen las mujeres en la pre menopausia, evidenciado por la menor incidencia de ECVA que se observa en esta etapa. La prevalencia de los FRV aumenta con el tiempo de menopausia debido a los efectos de la falla ovárica sobre la función cardiovascular, como la presión arterial, y sobre varios parámetros metabólicos, como son la tolerancia a la glucosa y el perfil lipoproteico, y neutraliza la ventaja de género que tienen las mujeres.

En las últimas recomendaciones para el cuidado clínico de las mujeres de edad media de la Sociedad estadounidense de menopausia se identifican los puntos clave a tener en cuenta para la evaluación de la salud cardiovascular y se dan sugerencias terapéuticas.⁴⁷ Las indicaciones de una alimentación saludable, mantenimiento del peso corporal, cesación del tabaquismo y la actividad física programada, como así también, los medicamentos usados para el manejo de los factores de riesgo en las mujeres son similares a los indicados en la población masculina, sin encontrarse evidencia significativa de diferencias de dosis, beneficios adicionales o efectos colaterales con excepción de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de la angiotensina 2, los cuales deben evitarse en el embarazo, los antiagregantes plaquetarios en prevención primaria y la terapia trombolítica, en casos seleccionados.⁴

3.1.2. Terapia hormonal

La terapia hormonal es la vía más efectiva de tratar los síntomas vasomotores y el síndrome genitourinario de la menopausia y previene la pérdida ósea y las fracturas. Los beneficios de los estrógenos naturales sobre la función cardiovascular no se pudieron reproducir mediante el uso de terapia hormonal ni en prevención secundaria, como se vio en los estudios HERS I y II, ni en prevención primaria, como se vio en el estudio WHI. Estos estudios mostraron que el tratamiento combinado con estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona no disminuyó los eventos cardiovasculares, y en algunos casos, lo aumentó.⁴⁸ El riesgo de la terapia hormonal depende del tipo, la dosis, la duración, la ruta de administración, el momento de inicio y si se usa o no progestágeno; por consiguiente, el tratamiento debe ser individualizado para maximizar el beneficio y disminuir el riesgo asociado con su uso.⁴⁷

En las mujeres con edades entre 50 y 59 años que inician el tratamiento dentro de los primeros 10 años de aparición de la menopausia y no poseen contraindicaciones para su uso, la relación riesgo-beneficio favorece la terapia hormonal a fin de reducir los síntomas vasomotores y el riesgo de fracturas. Más allá de estas edades, aumenta el riesgo de ECVA, de trombosis venosa profunda y de demencia; entonces el perfil de seguridad resulta menos favorable.

En las mujeres que hayan presentado un evento cardiovascular previo o se las considere de riesgo moderado o alto, se deberá evaluar en forma multidisciplinaria la relación entre el riesgo y el beneficio de la utilización de terapia hormonal.

Por último, para el alivio de los síntomas genitourinarios podría recomendarse el uso de terapia con bajas dosis de estrógenos de uso local.⁴⁷

3.2. Ancianidad

El RCV se incrementa en forma notoria con la edad hasta alcanzar niveles tales que virtualmente todo paciente añoso debería recibir tratamiento con estatinas.

Sin embargo, se observa que la tasa de uso de estatinas decrece con la edad, en particular, en los mayores de 75 años, a pesar de tener documentada la presencia de enfermedad aterosclerótica. Esto reflejaría tanto una menor prescripción como una menor adherencia al tratamiento hipolipemiante en las personas mayores.⁴⁹ Si bien hubo dudas acerca de la eficacia y seguridad de las estatinas en las personas añosas, generalmente definidas como aquellas personas mayores de 65 años, recientemente se publicaron metanálisis y análisis secundarios de estudios que mostraron que los beneficios de las estatinas para la reducción de eventos cardiovasculares son independiente de la edad, incluyendo personas mayores de 75 años, sin que se observe aumento de los efectos adversos relacionados con cáncer o mortalidad no vascular.^{50,51} Tomadas en conjunto estas observaciones indican que las personas añosas deben recibir estatinas si su riesgo es moderado o alto, de la misma manera que se actúa en personas más jóvenes. No obstante, al momento de decidir el inicio de un tratamiento hipolipemiante hay que considerar las comorbilidades (pluripatología), especialmente la presencia de fragilidad y de deterioro cognitivo, la expectativa de vida y la aceptación del paciente.

3.3. Pluripatología

Aunque el concepto de pluripatología se ha asociado a pacientes añosos, cada vez es más frecuente encontrar pacientes jóvenes con pluripatología como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedades del colágeno, obesidad y DM tipo 2 que requieren regímenes complejos de medicamentos. Con el aumento de la cantidad y dosis empleadas de medicamentos crece el riesgo de interacciones medicamentosas potencialmente peligrosas.⁵² Dado que los medicamentos cardiovasculares son responsables del 25% de las interacciones documentadas, los pacientes añosos, que son usuarios habituales de este tipo de medicación, son una población especialmente vulnerable.⁵³

3.3.1. Interacciones farmacológicas

Se debe conocer las potenciales interacciones de todos los medicamentos que prescribimos. Casi todas las estatinas se metabolizan por la vía del citocromo P450 (CYP).⁵⁴ Simvastatina, lovastatina y atorvastatina se metabolizan por el CYP3A4 e interactúan a este nivel con antifúngicos imidazólicos o tacrolimus, entre otros, aumentando por medio de este mecanismo entre seis y diez veces el área bajo la curva de concentración plasmática y la vida media, con el consiguiente riesgo de miopatía. Rosuvastatina, fluvastatina, pitavastatina y pravastatina utilizan vías metabólicas diferentes y no tienen interacciones relevantes a nivel del CYP3A4.

Además de las inhibiciones e inducciones enzimáticas que exhiben algunos fármacos, hay que considerar el efecto que tienen ciertos alimentos y preparaciones herbales.⁵⁵⁻⁵⁷

También, debe considerarse que existen variantes genéticas de los CYP que determinan diferencias en la dosis requerida para obtener un determinado efecto farmacológico. Así, algunos pacientes requieren menos del 10% de la dosis recomendada y otros hasta diez veces más, haciendo difícil prever la respuesta terapéutica.⁵⁸

En definitiva, los aspectos más relevantes de la prevención de interacciones se asocian a los siguientes factores:

- La condición clínica del paciente: edad, función renal, hepática, nutricional y hemodinámica
- Las comorbilidades presentes
- Los fármacos prescritos, número de compuestos y su farmacocinética (liberación, absorción, metabolismo, distribución y excreción)

Por lo tanto, ante cada adición o cambio de dosis de un medicamento es recomendable que se chequeen las potenciales interacciones, idealmente a través de programas informáticos disponibles a este fin que permiten organizar mejor el manejo de la medicación.

3.4. Dislipemias secundarias

Existen condiciones clínicas que pueden afectar secundariamente el perfil lipídico. Las más frecuentes son: hipotiroidismo, colestasis, fármacos de uso crónico (inmunosupresores, antineoplásicos, antiretrovirales, tratamientos hormonales, antipsicóticos y otros), DM con mal control metabólico y enfermedad renal. En estas dislipemias secundarias el control lipídico está directamente relacionado con el tratamiento de la enfermedad de base y deben excluirse al momento del diagnóstico del paciente con dislipemia.⁵⁹

3.4.1. Hipotiroidismo

La patología tiroidea es uno de los desórdenes endócrinos más frecuentes. La disfunción de la glándula tiroidea influencia el riesgo cardiovascular debido a los efectos que las hormonas tiroideas ejercen tanto sobre el metabolismo lipídico como sobre otros factores que modifican el RCV: adipoquinas, sensibilidad a la insulina, peso corporal y obesidad abdominal (**Cuadro 2-A**).

Además, los niveles de TSH tienen una relación directa con la concentración de CT, c-LDL, colesterol no HDL y triglicéridos e inversa con los niveles de c-HDL (**Cuadro 2-B**).⁶⁰ Por esta razón, se sugiere determinar los niveles de TSH al momento del diagnóstico de una dislipemia.

Cuadro 2: Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas sobre el metabolismo lipídico

A	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Las hormonas tiroideas inducen la expresión de la HMGCoA reductasa, aumentando la síntesis de colesterol. ✓ Triiodotironina (T₃) estimula la expresión de receptores de LDL, a través del control sobre SREBP-2, el cual regula la expresión génica del receptor LDL. ✓ T₃ y T₄ estimulan la síntesis de LPL y de lipasa hepática, promoviendo la hidrólisis de triglicéridos en VLDL y su conversión en IDL y en LDL pequeñas y densas. También promueven el catabolismo de HDL₂ y su conversión a HDL₃.
B	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aumento del colesterol, debido a la disminución en el número de receptores de LDL, con aumento de c-LDL y de c-IDL en algunos casos. ✓ Predominio de subpoblación HDL₂, con niveles de c-HDL dentro de los valores deseables, por disminución de la actividad de lipasa hepática. ✓ Aumento de remanentes lipoproteicos y de triglicéridos, con presencia de β-VLDL en algunos casos (homocigotas E2/E2) asociados con la disminución en la actividad de LPL. ✓ Niveles elevados de Lp(a). ✓ Oxidabilidad aumentada de las lipoproteínas.

Abreviaturas: β-VLDL = lipoproteínas de muy baja densidad que migran en posición β en el lipidograma; c-HDL = colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; c-IDL = colesterol de las lipoproteínas de densidad intermedia; c-LDL = colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; E2/E2 = isoforma 2 de la apoproteína E; HDL = lipoproteínas de alta densidad; HMGCoA = hidroximetilglutaril coenzima A; IDL = lipoproteínas de densidad intermedia; LDL = lipoproteínas de baja densidad; Lp(a) = lipoproteína(a); LPL = lipasa lipoproteica; SREBP-2 = proteína de unión al elemento de respuesta a esteroides-2; VLDL = lipoproteínas de muy baja densidad

Hipotiroidismo subclínico

La disfunción tiroidea subclínica se define como la concentración en el suero de TSH sobre el límite superior del rango de referencia estadísticamente definido, cuando la concentración de tiroxina libre (T₄ libre) en el suero está dentro de su rango de referencia. La prevalencia del hipotiroidismo subclínico depende del género, de la edad, del grupo étnico, de la suficiencia de iodo de la población estudiada y del valor de TSH considerado para hacer el diagnóstico y varía entre el 3% y el 9%.⁶¹

Existe controversia acerca de la relación entre hipotiroidismo subclínico y RCV.⁶² Si bien las personas con hipotiroidismo subclínico no presentan cambios cuantitativos en los niveles lipídicos, en ellas se observan modificaciones cualitativas en las lipoproteínas: LDL ricas en triglicéridos, aumento de partículas remanentes y también disminución de la actividad de la lipasa hepática.⁶³

El tratamiento con levotiroxina mejoraría estas alteraciones aunque hasta el momento no hay acuerdo sobre

su utilidad clínica, dado la escasa evidencia de que su uso disminuya el RCV en este grupo de pacientes.

3.4.2. Colestasis

El síndrome colestásico se caracteriza por una obstrucción de la vía biliar ya sea intra o extra hepática, siendo la hipercolesterolemia una manifestación frecuente. El reflujo de la bilis en los pacientes con colestasis causaría la gran acumulación de colesterol, lo cual induce a su vez la formación de la denominada "Lipoproteína X" (Lp-X) la cual transporta este exceso de colesterol. La Lp-X se encuentra típicamente en el síndrome colestásico, es una partícula rica en colesterol libre y fosfolípidos, albúmina y apoproteína C y tiene un tamaño similar a las VLDL, aunque con la densidad de las LDL.⁶⁴ La presencia de la Lp-X agrava la acumulación de colesterol plasmático, por un lado, debido a que carece de la capacidad para inhibir la síntesis de colesterol ya que no produce retroalimentación negativa, y por el otro, a que estimula hasta cinco veces la actividad de la hidroxil-metil-glutaril-CoA reductasa, enzima clave en la biosíntesis de colesterol.⁶⁵

En las formas agudas de colestasis el tratamiento de la dislipemia se basa en resolver la causa de base, esto es, solucionar la obstrucción biliar. Por el contrario, en ciertas formas crónicas el manejo de las dislipemias en sí presenta consideraciones especiales: en la cirrosis biliar primaria el ácido ursodeoxicólico disminuye el colesterol plasmático, mejora la colestasis, reduce la lesión hepática y retrasa la necesidad de un trasplante. Colestiramina puede controlar el prurito pero puede agravar la malabsorción de lípidos y vitaminas liposolubles y reducir la absorción de ácido ursodesoxicólico.

Esta hepatopatía no representa una contraindicación absoluta para la prescripción de estatinas o fibratos, ya que ambos grupos de fármacos han demostrado tanto una mejoría del perfil lipídico como también de las pruebas de función hepática.

3.4.3. Dislipemias secundarias a fármacos

Existen fármacos que alteran el perfil lipídico debido a lo cual se debe realizar un exhaustivo interrogatorio sobre los medicamentos que recibe el paciente en busca de aquellos que pudieran ocasionar una dislipemia secundaria (**Tabla 4**).

Tabla 4: Dislipemias secundarias a fármacos

Fármaco	Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia	c-HDL disminuido
Beta-bloqueantes		✓	✓
Tiazidas	✓	✓	✓
Estrógenos		✓	
Andrógenos	✓		
Progestágenos	✓		
Anabólicos	✓		✓
Glucocorticoides		✓	
Ciclosporina	✓		
Inhibidores de la proteasa (antirretrovirales)	✓	✓	
Alcohol		✓	
Antipsicóticos	✓	✓	
Resinas (colestiramina)		✓	
Isotretinoína	✓		

Abreviaturas: c-HDL = colesterol de las lipoproteínas de alta densidad

3.5. Enfermedad renal

Los individuos con enfermedad renal tienen profundas alteraciones lipídicas y lipoproteicas, las cuales varían según el estadio de la enfermedad y el tratamiento instituido. Estas alteraciones son especialmente notorias cuando la función renal se encuentra en etapa terminal y difieren ampliamente según la modalidad sustitutiva. Los rasgos sobresalientes son la hipertrigliceridemia, la cual comienza ya en el estadio 2, y la presencia de lipoproteínas remanentes. Durante la etapa terminal se observan valores bajos de colesterol relacionados con la malnutrición, la inflamación y otros procesos asociados con la enfermedad renal avanzada. En este grupo de individuos el RCV está incrementado en forma independiente de la presencia de los FRV convencionales.⁶⁶ A medida que el filtrado decrece, el RCV se incrementa y es tres veces mayor en pacientes con niveles <15 mL/min. Existe un creciente interés en incluir la función renal en el proceso de evaluación del RCV para mejorar la estratificación del paciente, aunque no hay consenso sobre cuál parámetro de función renal considerar.³ Sobre la base de la evidencia disponible, esta Guía sugiere incluir dentro del grupo de alto RCV a los sujetos con valores de filtración glomerular <60 determinada mediante la fórmula MDRD (**Figura 1**). Este grupo de pacientes podría beneficiarse de recibir estatinas siempre que sean indicadas antes de la etapa hemodialítica.⁶⁷ Atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina y ezetimibe pueden ser administrados a los individuos con enfermedad renal sin necesidad de ajustar la dosis. Las restantes estatinas y todos los fibratos requieren la adaptación de la dosis a la función renal.⁶⁸

3.6. Síndrome metabólico y diabetes mellitus

3.6.1. Síndrome metabólico

El SM es una constelación de FRV metabólicos con repercusión vascular que es acompañado por un riesgo incrementado de DM tipo 2 y ECVA.⁶⁹

La fuerte asociación entre el SM y el exceso de grasa corporal, especialmente cuando se localiza en la cavidad abdominal, permite considerarlo como un conjunto de complicaciones metabólicas de la obesidad. Según la definición de la *International Diabetes Federation*⁷⁰, el diagnóstico de SM requiere la presencia de obesidad abdominal más dos de los siguientes factores:

- Triglicéridos >150 mg/dl o uso de medicación para disminuir triglicéridos
- c-HDL disminuido (hombres <40 mg/dL y mujeres <50 mg/dL)
- PA sistólica >135 mmHg o diastólica >85 mmHg o uso de tratamiento antihipertensivo
- Glucemia >100 mg/dl o DM tipo 2 establecida

La determinación de la presencia de obesidad abdominal se apoya en la definición de valores límite del perímetro de cintura. Estos valores son diferentes según la población de la cual se trate y hay consenso en que deben regionalizarse estos puntos de corte. Para nuestro país, se considera obesidad abdominal la presencia de un perímetro de cintura >80 cm en mujeres y >94 cm en hombres (>90 cm para individuos provenientes de etnias locales).⁷⁰

Los componentes del SM interactúan entre sí generando un estado pro inflamatorio y de estrés oxidativo que contribuye al desarrollo de ECVA. La esteatosis hepática no alcohólica (hígado graso) constituye la manifestación hepática del SM y se comporta como un factor de RCV independiente.⁷¹

No hay consenso acerca de si el efecto del SM en su conjunto excede al efecto de sus componentes individuales considerados por separado.⁷² De todas maneras, debido a que su presencia identifica a individuos de RCV incrementado, en esta Guía se los incluye dentro del grupo de sujetos de alto RCV al momento de definir la iniciación e intensidad del tratamiento hipolipemiente (**Figura 1**).

3.6.2. Diabetes mellitus

La DM es uno de los FRV más importantes. El 90% de los pacientes con DM corresponden al tipo 2 y el 10% restante, al tipo 1.

Las complicaciones micro y macrovasculares en los pacientes con DM son la principal causa de morbimortalidad. La DM confiere dos a cuatro veces más RCV y predispone a presentaciones atípicas de la enfermedad arterial coronaria, como es el infarto agudo de miocardio (IAM) silente. El riesgo es aún más elevado en el individuo con DM tipo 2 que también ha padecido un IAM o un accidente cerebrovascular (ACV).⁷³

La dislipemia de los sujetos con DM consiste típicamente en la presencia de triglicéridos elevados en ayuno con mayor excursión posprandial, reducción de los niveles de c-HDL y alteraciones lipoproteicas cualitativas, tanto de las LDL como de las HDL. A esto se suma la existencia de otras alteraciones lipídicas que pueden presentarse de manera independiente y que deben ser valoradas conjuntamente en cada sujeto. El control glucémico adecuado del paciente con DM mejora las alteraciones lipoproteicas en gran medida. El tratamiento hipolipemiente es la clave para reducir el RCV en el paciente con DM y la estrategia debe estar regida por el riesgo absoluto.⁷⁴ Los pacientes menores de 40 años con DM pero sin FRV adicionales no requieren estatinas. En cambio, a partir de los 40 años todos los pacientes con DM deberían recibir estatinas para reducir el RCV y deberán utilizarse dosis elevadas si presentan FRV adicionales o ECVA.³ La reducción del RCV que se consigue con las estatinas radica principalmente en la disminución del c-LDL.^{75,76} Rosuvastatina, atorvastatina y pitavastatina también reducen las concentraciones de TG y mejoran el c-HDL.

En pacientes que persisten con el perfil lipídico alterado a pesar de las estatinas se puede considerar el agregado de otros agentes hipolipemiantes. El fenofibrato reduce la retinopatía diabética y la microalbuminuria y reduciría el riesgo CV en el subgrupo de individuos con DM tipo 2 en los que persiste alterada la concentración de TG y c-HDL.⁷⁷⁻⁷⁹

3.7. Hígado graso

La esteatosis hepática no alcohólica, o hígado graso no alcohólico (NAFLD, por *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*), se define como el hallazgo de >5 % de grasa hepática, por biopsia hepática o por estudios de imágenes, en ausencia de causa secundaria de esteatosis, principalmente consumo excesivo de alcohol, uso prolongado de medicamentos asociados a esteatosis o desórdenes hereditarios monogénicos (muy raros). La sensibilidad de la ecografía para detectar la presencia de esteatosis habitualmente requiere que esté presente un porcentaje de grasa hepática superior al 20%.

La prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en la población general oscila entre 1 y 6%, dependiendo del método utilizado para su detección y en población con obesidad alcanza cifras superiores al 30%.

En la mayoría de los pacientes, la esteatosis hepática se asocia a obesidad, dislipemia aterogénica y DM tipo 2, factores comunes en el SM, es decir, con el nexo común de la resistencia a la insulina. Recientemente, la Guía sobre esteatosis hepática no alcohólica de la AASLD ha establecido la presencia de resistencia a la Insulina como condición para el diagnóstico preciso de esteatosis hepática no alcohólica.⁸⁰

La esteatosis hepática no alcohólica cursa por diferentes períodos:

- Esteatosis hepática / hígado graso: esteatosis > 5 % con inflamación mínima o ausente
- Esteatohepatitis, con inflamación y deformación de los hepatocitos, con o sin fibrosis
- Cirrosis: fibrosis con o sin fallo hepático (poco frecuente)
- Carcinoma hepatocelular (muy raro)

3.7.1. Hígado graso y riesgo cardiovascular

Existe coincidencia de factores predisponentes en los pacientes con esteatosis hepática y con ECVA, principalmente obesidad, SM y DM tipo 2. Esto determina que la principal causa de muerte de los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica sea la aterosclerosis.

El enfoque terapéutico de estos pacientes se basa en dos premisas:

- Intensa modificación del estilo de vida: los pacientes que logran disminuir el peso corporal más del 5% tienen mejoría del hígado graso y de la esteatohepatitis, incluyendo disminución de fibrosis.

- Uso de estatinas: los pacientes con hígado graso o con esteatohepatitis no tienen mayor riesgo de toxicidad por usar estatinas. Las estatinas, incluso de alta intensidad (rosuvastatina 20-40 mg/día o atorvastatina 40-80 mg/día) deben ser usadas para disminuir el RCV.⁸¹ En aquellos pacientes con niveles aumentados de transaminasas por encima de tres veces el límite superior de lo normal debe realizarse el monitoreo enzimático en forma más frecuente y evitarse las estatinas en los pacientes con cirrosis descompensada.

3.8. Virus de la inmunodeficiencia humana

Las modificaciones en el perfil lipídico en el paciente con VIH varían según la etapa de la enfermedad y el tratamiento instaurado.⁸² Estas modificaciones son ocasionadas por diferentes mecanismos:

- Por la infección viral en sí misma: aumento de citoquinas (TNF, IL-6), trastornos en el metabolismo lipídico (alteración de la función de la LPL, aumento de la síntesis hepática de VLDL), entre otros.
- Por la presencia de factores relacionados con el estilo de vida, como son alimentación poco saludable, sedentarismo, obesidad, tabaquismo y otros.
- Por los efectos adversos de la medicación antirretroviral, particularmente, los inhibidores de la proteasa, los cuales se asocian con obesidad central, lipodistrofia y resistencia a la insulina.

En el paciente no tratado, se observa descenso de c-HDL y más tardíamente de c-LDL. Posteriormente en el curso de la infección los niveles de triglicéridos y de colesterol suelen aumentar nuevamente y presentan un patrón de partículas pequeñas y densas de LDL más aterogénicas.⁸³

Si bien la terapia antirretroviral mejora la situación infectológica, su uso trae aparejado un deterioro metabólico que se caracteriza por alteraciones en el perfil lipídico, resistencia a la insulina y lipodistrofia generalizada. Esta combinación de factores se asocia a un aumento del riesgo cardiovascular debido a lo cual la presencia de una dislipemia en el contexto de la infección por VIH requiere tratamiento hipolipemiante. El manejo de las dislipemias en los pacientes con VIH se realiza en forma similar a la población general. Las estatinas son los agentes de elección para reducir el RCV en la población con VIH. Se recomienda iniciar tratamiento con dosis bajas, incrementándose la dosis en función de la eficacia y la tolerancia, con el objetivo de alcanzar un valor de c-LDL en este grupo similar a los pacientes de alto riesgo cardiovascular.⁸⁴ Dado que la seguridad es un factor de relevancia al momento de elegir un hipolipemiante las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas son un aspecto clave. El principal punto de interacciones entre los hipolipemiantes y los antirretrovirales ocurre en el sistema del CYP3A4 donde se produce la biotransformación de la mayoría de los fármacos y la selección de la estatina adecuada en el paciente que recibe fármacos antirretrovirales es fundamental para evitar interacciones potencialmente peligrosas.⁸⁵ Rosuvastatina y pitavastatina utilizan mínimamente el CYP3A4 mientras que la pravastatina no lo usa, en consecuencia estas tres estatinas se consideran las más seguras.⁸⁶ Atorvastatina debería utilizarse en dosis que no superen los 20 mg y evitar simvastatina y lovastatina en pacientes que reciben inhibidores de la proteasa o cobicistat.

En casos donde se necesita un descenso mayor de c-LDL que el obtenido con estatinas se puede agregar ezetimibe en forma segura ya que este fármaco no utiliza el sistema CYP para su metabolismo.⁸⁷ Se encuentra en marcha el estudio REPRIEVE que evaluará la seguridad y la eficacia de la terapia con estatinas en adultos con VIH y se está evaluando el uso de inhibidores de PCSK9 en esta población.^{88,89}

Ante la presencia de hipertrigliceridemia o de hiperlipemia mixta que no responde a otras medidas, situación frecuente en el paciente con VIH, puede utilizarse fenofibrato en combinación con las estatinas.⁹⁰ En estos casos debe extremarse las precauciones (utilizar dosis reducidas, separar la administración de ambos hipolipemiantes) para evitar interacciones farmacodinámicas que potencien el peligro de miopatías.

También pueden emplearse ácidos grasos omega-3 de prescripción (EPA sólo o en combinación con DHA) para reducir concentraciones elevadas de triglicéridos ya que los mismos presentan un buen perfil de seguridad, aunque su eficacia es baja.⁹¹

Como última alternativa, puede considerarse en cada paciente la posibilidad de modificación del tratamiento antirretroviral. En estos casos, y de acuerdo con el infectólogo tratante, se podría rotar el esquema antirretroviral por otra opción terapéutica con la misma protección pero con menos impacto en el perfil lipídico, siempre que no exista riesgo de fallo virológico.

3.9. Enfermedades inflamatorias crónicas

Las enfermedades inflamatorias crónicas se asocian con aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares y en parte es debido a las alteraciones lipídicas que se encuentran en los pacientes, ya sea por la enfermedad de base como por el tratamiento específico que reciben para su condición.⁹² En los pacientes con lupus eritematoso sistémico se observa un aumento de TG, c-LDL y c-VLDL y una reducción de c-HDL y de apoA. En los pacientes con psoriasis se observa aumento de c-LDL y con partículas de HDL pequeñas y aterogénicas.⁹³ En la artritis reumatoide también se encuentran alteraciones lipídicas relevantes. Además, se evidencia una aparente paradoja: los pacientes en tratamiento tienen CT más elevado que los pacientes con la enfermedad activa pero tienen menos eventos cardiovasculares. Esto se debe a que los pacientes con enfermedad activa presentan un perfil lipídico más aterogénico, pese a tener menores valores de CT. Este perfil se caracteriza por mayor proporción de partículas de LDL pequeñas y densas y más oxidadas, niveles aumentados de Lp(a) y reducción del transporte reverso del colesterol.⁹⁴

Recientemente se publicó el estudio TRACE RA que mostró la eficacia y seguridad de atorvastatina 40 mg/d en pacientes con artritis reumatoide.⁹⁵ Los pacientes que recibieron atorvastatina tuvieron reducción significativa de c-LDL y PCR ultrasensible que se asoció con una reducción del 34% del riesgo de ECVA, un efecto similar al observado en otras poblaciones.

En el caso de los pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa se evidencian alteraciones lipídicas tanto cuantitativas (aumento de c-LDL y disminución del c-HDL) como cualitativas (disfunción de HDL) como consecuencia de la activación de procesos inflamatorios crónicos.⁹⁶

En otros casos, como la hepatitis C, se detectan anticuerpos contra apoA-1 que son marcadores independientes para el desarrollo de aterosclerosis.⁹⁷

En lo que respecta al tratamiento hipolipemiente en este grupo de enfermedades, la evidencia específica de uso de hipolipemiantes en estas subpoblaciones es escasa y se siguen las recomendaciones habituales sobre el uso de estatinas: de alta potencia en pacientes que presenten enfermedad cardiovascular establecida o DM, mientras que en aquellos pacientes fuera de estas situaciones se utilizan estatinas en dosis moderadas (**ver más adelante**).

4. Tratamiento

4.1. Consideraciones generales

La ECVA está determinada por FRV, algunos de ellos modificables y resulta prioritario evitar su aparición en los individuos saludables (prevención denominada “primordial”).⁹⁸ Una vez que los FRV modificables se hacen presentes (“prevención primaria”) resulta de gran importancia la identificación precoz de los individuos que presentan RCV aumentado de manera de iniciar el tratamiento preventivo en el momento adecuado y con la intensidad requerida para retrasar o prevenir el desarrollo de ECVA (**ver más arriba “Evaluación del riesgo”**).

Debido a que la relación causal entre los valores de colesterol y la aparición de ECVA es especialmente robusta, el tratamiento hipolipemiente se dirige principalmente a la reducción de los niveles de c-LDL. Existen otras alteraciones lipídicas que también contribuyen de manera significativa a la aparición de ECVA, las cuales deben ser considerados en el enfoque global de la terapéutica de los individuos con dislipemia.

4.2. Enfoque terapéutico sobre los factores de riesgo

4.2.1. Modificaciones del estilo de vida

La multiplicidad de los factores involucrados en la determinación del RCV individual opera en diferentes

áreas y el singular estilo de vida del sujeto contribuye en gran medida. Para realizar una óptima prevención se recomienda implementar las modificaciones terapéuticas tendientes a establecer un estilo de vida saludable: alimentación apropiada, peso adecuado, ejercicio regular, abandono del tabaquismo, entre otros (**Cuadro 3**).

Cuadro 3: Características de una alimentación saludable

- ✓ Distribuir los alimentos en cuatro comidas principales y dos colaciones.
 - ✓ Moderar el tamaño de las porciones.
 - ✓ Reducir el consumo de alimentos con un contenido alto de grasas saturadas, azúcar y sal.
 - ✓ Consumir por día dos frutas y tres porciones de verduras de todo tipo y color.
 - ✓ Incorporar legumbres, cereales integrales, semillas y frutas secas.
 - ✓ Limitar el consumo de alcohol.
 - ✓ Sumar al menos 30 minutos diarios de actividad física.
-
- ✓ Consumir un 30-35% de grasa, principalmente en forma de pescados y aceite de oliva virgen.
 - ✓ La grasa saturada es conveniente reducirla. Lo recomendable es que sea menos de un 10% de la dieta.
 - ✓ Ingerir menos de un 7% de grasa poliinsaturada.
 - ✓ Limitar la grasa monoinsaturada a un 15-20% de la dieta.
 - ✓ Consumir menos de 300 mg de colesterol, 50-55% de hidratos de carbono y un 15% de proteínas.
 - ✓ Tomar 20-30 g de fibra y las calorías suficientes para mantener un peso adecuado.

Las personas toman decisiones sobre su estilo de vida y estas conductas obedecen a tendencias psicológicas profundas. Los factores psicosociales (estrés, aislamiento social y emociones negativas) pueden actuar como barreras contra el cambio. Los métodos cognitivos pueden favorecer la adopción de conductas saludables.⁹⁹ Su implementación requiere de un equipo multimodal (dietistas, psicólogos, expertos en medicina deportiva) y de apoyo familiar, de manera de integrar los esfuerzos médicos con actividades educativas y con técnicas específicas orientadas a la modificación de los factores psicosociales involucrados.

4.2.2. Factores de riesgo concomitantes

Se deben tratar todos los FRV asociados: HTA, tabaquismo, DM, obesidad y todos los factores predisponentes que puedan estar presente, que sean modificables y que su tratamiento esté disponible y validado. En individuos de muy alto riesgo están especialmente recomendadas las intervenciones multidimensionales.¹⁰⁰

4.2.3. Nutracéuticos

El término nutracéutico, surgido de la combinación entre las palabras “nutrición” y “farmacéutico”, describe a un alimento o una parte de un alimento con propiedades beneficiosas sobre la salud que puede utilizarse para la prevención o el tratamiento de una enfermedad. El concepto, introducido hace más de 30 años por el Dr. Stephen De Felice, es aplicado a productos que van desde nutrientes aislados, hasta suplementos dietéticos y productos medicinales fabricados con ingredientes naturales.

Existe un interés creciente en la posibilidad de usar nutracéuticos para el manejo de las dislipemias.¹⁰¹ Algunos de ellos han mostrado su eficacia normolipemiente en ensayos clínicos mientras que otros mejorarían la función endotelial, reducirían la progresión de las placas ateroscleróticas y exhibirían propiedades antiinflamatorias y antioxidantes.

Estos productos, como levadura de arroz rojo, bergamota, berberina, curcumina, ácido pantoténico, fitoesteroles, fibra soluble y otros, pueden utilizarse en combinación con estatinas y con ezetimibe para intensificar la

reducción de c-LDL y utilizarse como una alternativa a las estatinas en aquellas personas que no las toleran, aunque todavía no hay suficientes pruebas que permitan asegurar su eficacia y seguridad a largo plazo.¹⁰²

4.3. Enfoque del paciente con enfermedades crónicas

El tratamiento de las dislipemias, como de las enfermedades crónicas en general, es un proceso que debe sostenerse a lo largo del tiempo y es habitual la baja de adherencia, especialmente en ciertos grupos vulnerables (mujeres, ancianos, bajo nivel socioeconómico, etc.).

Las razones para la falta de adherencia son numerosas e incluyen las creencias equivocadas sobre la tolerancia y eficacia de la medicación, la prescripción de regímenes terapéuticos complicados y el elevado costo de la medicación, entre otras.

Es frecuente que coexistan diferentes enfermedades (pluripatología) y que los pacientes con dislipemias deban atender múltiples problemas, recibiendo indicaciones superpuestas de varios profesionales. Se debe considerar que hay objetivos que no se alcanzan en forma inmediata y reconocer que tiene validez alcanzar objetivos parciales en pos de mantener la fidelización del paciente a fin de lograr objetivos progresivos y sostenidos en el tiempo.

La conducta tiene motivaciones profundas y abordar el tema de la manera adecuada es complejo. Las estrategias habitualmente utilizadas para lograr la adherencia evitan profundizar en aspectos particulares de cada sujeto y están destinadas al fracaso. Proveer información no es suficiente: puede verse la situación que las indicaciones del médico son escuchadas por el paciente y acordadas entre ambos pero esto no se refleja en la adopción de conductas adecuadas y están destinadas al fracaso.¹⁰³

4.3.1. Estrategias para mejorar la permanencia en el tratamiento de las enfermedades crónicas

El primer paso es escuchar al paciente. El fortalecimiento del vínculo entre el médico y el paciente es la base para la modificación de conductas y para la adquisición de un estilo de vida más saludable. Una vez establecido el vínculo será más fácil implementar acciones a fines de conseguir resultados objetivos. A continuación se mencionan algunos principios de la comunicación efectiva para facilitar la adopción de cambios:

- Explorar la motivación del paciente
- Identificar las barreras: condicionamiento a ciertos alimentos, necesidad de respuestas inmediatas, creencias erróneas, culpa
- Evitar discusiones circulares
- Establecer metas realistas y prioridades
- Reconocer pequeños pasos
- Fomentar el auto monitoreo

4.3.2. ¿Durante cuánto tiempo se debe mantener el tratamiento hipolipemiante?

Las alteraciones lipídicas y lipoproteicas se deben por lo general a causas genéticas que persisten durante toda la vida del individuo. La eficacia preventiva se basa en sostener el tratamiento para conseguir una reducción de la exposición a niveles lipídicos alterados. La terapia hipolipemiante debe ser mantenida sin suspensiones innecesarias ya que el efecto de los fármacos sobre los niveles lipídicos es reversible.

4.4. Intolerancia a los fármacos hipolipemiantes

La utilización de fármacos hipolipemiantes puede acompañarse de efectos adversos que afectan la calidad de vida de los pacientes, y por ende, la adherencia al tratamiento. Se ha descrito la aparición de miopatías, con una variedad de presentaciones clínicas, síntomas gastrointestinales y la aparición de nuevos casos de DM, alteraciones renales, desórdenes del sistema nervioso central (insomnio, irritabilidad, pesadillas), cefaleas, polineuropatía y alopecia, entre otros (**Cuadro 4**).¹⁰⁴ Con los fármacos inyectables también se puede observar reacción en el sitio de inyección, síndrome gripal, fatiga, nasofaringitis y otros.

Cuadro 4: Principales efectos adversos de las estatinas

- ✓ Miopatías
- ✓ Alteraciones gastrointestinales
- ✓ Alteración de las enzimas hepáticas
- ✓ Aparición de nuevos casos de DM
- ✓ Cefaleas
- ✓ Trastornos del sistema nervioso central (insomnio, irritabilidad, pesadillas)
- ✓ Parestesias y polineuropatía
- ✓ Alopecia
- ✓ Rash cutáneo
- ✓ Rabdomiólisis (infrecuente)
- ✓ Hipersensibilidad (raro)

Tomando en consideración el riesgo potencial, los hipolipemiantes se indican en aquellos casos en los cuales se espera un beneficio neto con su uso. Por esta razón es tan importante la determinación del RCV basal del individuo al momento de decidir la utilización de un tratamiento farmacológico.

Para aquellos individuos que no toleren la dosis requerida de estatinas están disponibles otro tipo de fármacos a fin de alcanzar los objetivos terapéuticos.^{102,105} Dado el papel preponderante de las estatinas en la prevención cardiovascular se requiere una definición precisa de intolerancia (**Cuadro 5**).

Cuadro 5: Criterios diagnósticos de intolerancia a estatinas

- ✓ Imposibilidad de tolerar al menos dos estatinas diferentes, cualquiera sea la dosis, o incapacidad de tolerar un aumento de dosis por encima de dosis bajas
- ✓ Síntomas musculares intolerables (dolor, debilidad, calambres) o miositis con elevación de CK ≥ 5 veces por encima del límite superior normal

4.4.1. Miopatías: su relevancia

Existe un amplio espectro de trastornos musculares asociados con el uso de estatinas, que van desde la mialgia leve sin alteración en los niveles de creatinfosfokinasa hasta la grave rabdomiólisis que pueden presentarse en forma precoz o tardía.¹⁰⁶

Se encuentra superposición en las definiciones de qué se considera miopatía, lo cual dificulta el abordaje de este tópico.¹⁰⁷ Para homogeneizar los criterios utilizaremos la definición operativa que proponen en forma conjunta *American Heart Association, American College of Cardiology* y *National Heart, Lung and Blood Institute* para los diferentes síndromes miopáticos relacionados con el uso de estatinas (**Tabla 5**).

Tabla 5: Síndromes miopáticos relacionados con el uso de estatinas

Miopatía	Cualquier trastorno muscular asociado al uso de las estatinas
Mialgia	Trastorno muscular sin elevación de CK
Miositis	Trastorno muscular con elevación de CK
Rabdomiólisis	Niveles de CK ≥ 10 veces por encima del límite superior normal asociado a insuficiencia renal, generalmente junto con la presencia de síntomas

Abreviaturas: CK = creatinfosfokinasa

Considerando estos criterios, la mialgia presenta una incidencia que varía entre el 2 y el 7%. Sin embargo estas cifras se consideran subestimadas debido a que las mialgias aisladas raramente son reportadas en

etapas de farmacovigilancia. La frecuencia de la miositis oscila entre el 1 al 5 % y la rabdomiólisis se ha descrito en 0.01-0.05% de los pacientes que reciben monoterapia con estatinas. Existen condiciones que aumentan la posibilidad del desarrollo de miopatía y actúan ya sea prolongando la vida media del fármaco, con el consiguiente aumento de su concentración muscular, o aumentando la susceptibilidad del músculo a la injuria. Estas condiciones pueden depender de características propias del paciente, del uso de medicación concomitante y de otros factores (**Cuadro 6**).

Cuadro 6: Condiciones que aumentan el riesgo de miopatía

- ✓ Edad avanzada
- ✓ Género femenino
- ✓ Bajo índice de masa muscular
- ✓ Fragilidad
- ✓ Enfermedad multisistémica (ej: DM, HTA)
- ✓ Enfermedades que afectan la función de los riñones o el hígado
- ✓ Hipotiroidismo no tratado
- ✓ Interacciones medicamentosas (**Cuadro 7**)
- ✓ Ejercicio vigoroso
- ✓ Exceso de alcohol
- ✓ Infecciones concurrentes
- ✓ Cirugía o trauma mayor
- ✓ Factores dietarios (exceso de jugo de pomelo o arándanos, té verde)
- ✓ Factores genéticos (polimorfismos de isoenzimas del CYP, defectos heredados del metabolismo muscular, o que afecten el metabolismo oxidativo de los ácidos grasos)

Abreviaturas: CYP = citocromo P450; DM = diabetes mellitus; HTA = hipertensión arterial

El riesgo de rabdomiólisis y miopatías aumenta cuando las estatinas son administradas conjuntamente con otros fármacos que utilizan una misma vía metabólica.⁵⁴ La más frecuentemente involucrada involucra al CYP donde pueden interactuar alimentos y fármacos que utilizan dicha vía para su metabolismo (**Cuadro 7**).

Cuadro 7: Principales interacciones farmacológicas de las estatinas

- ✓ Anticonvulsivantes
- ✓ Inmunomoduladores
- ✓ Antifúngicos azólicos
- ✓ Antirretrovirales
- ✓ Esteroides
- ✓ Antagonistas cálcicos
- ✓ Amiodarona
- ✓ Antibióticos macrólidos
- ✓ Fibratos (especialmente gemfibrozil)
- ✓ Niacina
- ✓ Colestiramina
- ✓ Midazolam
- ✓ Tamoxifeno
- ✓ Rifampicina
- ✓ Sulfafenazol
- ✓ Digoxina
- ✓ Warfarina
- ✓ Antiácidos

Para aumentar las posibilidades de prevenir las miopatías se aconseja:

- Realizar una detallada anamnesis de toda la medicación recibida por el paciente
- Identificar las condiciones que aumentan el riesgo de miopatía (**Cuadro 6**).

Por último, algunos pacientes presentan hiperkalemia idiopática asintomática la cual puede excluirse si se miden los niveles de creatinofosforinasa antes de iniciar el tratamiento hipolipemiante.

En la **Tabla 6** se enumeran las recomendaciones para el manejo de las miopatías y los eventos relacionados.

Tabla 6: Recomendaciones para el manejo de la miopatía asociada a estatinas

Pacientes asintomáticos*

- El monitoreo rutinario de CK no es requerido, excepto en pacientes con riesgo aumentado de miopatía
- Niveles elevados de CK
 - ✓ CK <3 veces por encima del LSN: continuar igual tratamiento
 - ✓ CK 3-10 veces por encima del LSN: evaluar síntomas de miopatía y repetir determinación de CK
 - ✓ CK >10 veces por encima del LSN: discontinuar la estatina, buscar causas y factores predisponentes y reevaluar relación riesgos / beneficios de continuar el tratamiento

Pacientes sintomáticos: medir CK

- Síntomas tolerables
 - ✓ Buscar causas y factores predisponentes (**Cuadro 6**)
 - ✓ Hacer prueba de suspensión y redesaño para adjudicar causalidad
 - ✓ Cambiar de estatina
- Síntomas intolerables o CK >5 veces por encima del LSN
 - ✓ Suspender transitoriamente la estatina hasta obtener una mejoría de los síntomas, reiniciar el tratamiento con dosis menores o en regímenes alternativos (ej.: uso en días alternos) y agregar un segundo fármaco hipocolesterolemiante a fin de alcanzar la meta de c-LDL o cambiar de estatina
 - ✓ Si no tolera al menos dos estatinas diferentes, cualquiera sea la dosis, considerar el diagnóstico de **Intolerancia (Cuadro 5)**

Intolerancia a estatinas

- Utilizar otros fármacos, en monoterapia o en combinación:
 - ✓ Ezetimibe
 - ✓ Inhibidores de PCSK9
 - ✓ Colestiramina
 - ✓ Fitoesteroles

*Cuando se presenta una elevación de CK se deben determinar las causas de su elevación: realización de actividad física, trauma, infecciones, hipotiroidismo, abuso de alcohol, uso de cocaína y otras.

Abreviaturas: CK = creatinofosforinasa; c-LDL = colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; LSN = límite superior normal; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9

4.5. Tratamiento de hipercolesterolemia

4.5.1. Estatinas

Está bien establecida la relación directa entre los niveles de colesterol y la aparición de ECVA y los beneficios del uso de estatinas para reducir el colesterol son bien conocidos y se consideran suficientemente demostrados.¹⁰⁸ En particular, la reducción en el c-LDL de 1 mmol/L (aproximadamente 39 mg/dL) se relaciona con 21% de reducción en la incidencia de episodios cardiovasculares mayores y 23% en los eventos coronarios, aunque la magnitud de la reducción de riesgo varía con el nivel basal de lípidos.¹⁰⁹

Casi todos los subgrupos de riesgo se benefician del tratamiento con estatinas, ya que la reducción de episodios cardiovasculares mayores se observa tanto en sujetos con bajo, moderado, alto o muy alto RCV y en forma independiente de la edad y el género.^{110,111} Sin embargo, este beneficio no ha sido categóricamente observado en algunas situaciones como en las personas mayores de 80 años de edad y en los pacientes con insuficiencia cardíaca estadio III y IV o con insuficiencia renal cuando las estatinas se inician durante el tratamiento hemodialítico.^{67,112,113} En estos casos, no hay evidencias claras del beneficio y la utilización de estatinas debe establecerse individualizando cada caso. Por último, el alto perfil de seguridad de las estatinas contribuye a situarlas como los fármacos de elección para el control de la hipercolesterolemia y la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

Selección de la estatina

Existe robusta evidencia que muestra cuanto mayor es la reducción de las concentraciones plasmáticas de colesterol menor es el riesgo de presentar enfermedad cardiovascular. Sobre la base de estos hallazgos, las Guías de práctica clínica recomiendan disminuir el c-LDL al menos un 50% con el uso de estatinas de alta eficacia en los pacientes con ECVA (clínica o subclínica), con DM o con HF.¹¹⁴

La utilización de una u otra estatina dependerá de su eficacia y del porcentaje requerido de reducción de c-LDL. Cuanto mayor es la eficacia, mayor es la reducción de riesgo. En este sentido se vio que en sujetos con bajo RCV el tratamiento con estatinas de baja potencia durante 10 años redujo 23% la incidencia de IAM no fatal, con una reducción significativa de accidentes cerebrovasculares, mientras que el uso de estatinas más potentes se acompañó de una reducción del 53%.

Otro criterio a tener en cuenta al momento de la selección del fármaco es la seguridad. Algunas condiciones clínicas determinan un aumento del riesgo de efectos adversos cuya presencia habrá que valorar (**Cuadro 6**). También, se debe considerar la vía involucrada en el catabolismo de cada estatina para evitar interacciones farmacocinéticas. Atorvastatina, lovastatina y la simvastatina utilizan la vía metabólica CYP3A4, mientras que rosuvastatina, fluvastatina, pitavastatina y pravastatina no son catabolizadas por esta vía.⁵⁴ Esta consideración es especialmente de relevancia en pacientes polimedicados.

Efecto de las estatinas sobre la glucemia

El uso de estatinas se asocia con un leve incremento de la incidencia de nuevos casos de DM en pacientes predisuestos, el cual varía entre el 9 y el 12%.¹¹⁵ Existen algunas características clínicas que favorecen este efecto: sobrepeso, glucemia basal aumentada, historia de DM en familiares de 1º y 2º grado, tipo de estatina y dosis utilizada. Aunque los beneficios cardiovasculares del tratamiento con estatinas superan ampliamente el riesgo de desarrollar DM, es aconsejable en este grupo de sujetos evitar dosis elevadas de estatinas potentes, intensificar las modificaciones terapéuticas del estilo de vida y monitorear los niveles de glucemia. Según los datos actuales, las estatinas con menor efecto sobre la glucemia son la pravastatina y la pitavastatina.^{104,116}

4.5.2. Ezetimibe

El ezetimibe inhibe la absorción intestinal de colesterol y potencia la acción hipocolesterolemia de las estatinas. Numerosos estudios intentaron evidenciar la eficacia clínica del uso de este fármaco para prevención de ECVA pero no fue sino hasta la reciente publicación del estudio IMPROVE-IT que se ha demostrado que el agregado de ezetimibe a una estatina luego de un síndrome coronario agudo reduce el RCV, en particular, en los pacientes con DM.¹¹⁷ Este estudio dio mayor apoyo a conceptos de gran relevancia en prevención. En primer lugar, que cuanto más bajo es el c-LDL mayor es el grado de prevención cardiovascular, sin que exista un valor umbral por debajo del cual no se observe esta relación; en segundo lugar, que bajas concentraciones de c-LDL (< 50mg/dl) son seguras a largo plazo. Y por último, que el agregado de otros fármacos hipocolesterolemiantes a las estatinas permite obtener una reducción ulterior del RCV.¹⁰⁵

4.5.3. Inhibición de la PCSK9 con anticuerpos monoclonales

A pesar de la alta eficacia de las estatinas en el control de la hipercolesterolemia y del efecto aditivo del ezetimibe, un porcentaje de pacientes no alcanza un control óptimo de la dislipemia, especialmente los individuos con hipercolesterolemia severa y los pacientes de alto RCV, quienes requieren disminuciones muy marcadas de colesterol.¹¹⁴

Los inhibidores de PCSK9 son anticuerpos monoclonales dirigidos contra dicha proteína que regula la expresión de los receptores de LDL en la superficie del hepatocito. La administración de estos fármacos se realiza por medio de una inyección subcutánea y con ellos se consigue disminuir c-LDL hasta 60% y reducir 15% el RCV.^{118,119} Adicionalmente, estos agentes también reducen las concentraciones de Lp(a) 25 al 30%, efecto que podría contribuir con su beneficio clínico.

En la Argentina se encuentra disponible alirocumab en dosis de 75 mg y de 150 mg y está aprobado para su uso en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no familiar) en combinación con una estatina con o sin otros hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar sus metas de c-LDL con la dosis máxima tolerada de una estatina o en pacientes con intolerancia a las estatinas o en los que se contraíndique el uso de las mismas.^{120,121} Hasta el momento, con el uso de inhibidores de PCSK9 no se ha observado una mayor incidencia de DM o de alteraciones en los parámetros glucídicos, como glucemia plasmática en ayuno o hemoglobina glicosilada, siendo muy efectivos en el descenso de c-LDL, de colesterol no HDL y de apoB en pacientes con DM.¹²²

En la **Tabla 7** se describen los criterios para la indicación de inhibidores de PCSK9.

Tabla 7: Criterios para la indicación de inhibidores de PCSK9

	Umbral	Meta
1. Pacientes con diagnóstico de HFHe, definido por puntaje holandés (DLCNS) asociado a algunos de las siguientes condiciones de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> • Evento vascular aterosclerótico previo (síndrome coronario agudo, revascularización coronaria o periférica, ACV isquémico) • Estenosis carotídea $\geq 50\%$ • Score de calcio coronario ≥ 100 unidades Agatston o \geq percentilo 75^o para sexo y edad • Enfermedad coronaria asintomática (estenosis $\geq 50\%$) documentada por Angio TC • DM • Niveles de Lp(a) > 50 mg/dL (o > 125 nmol/L) 	100 mg/dL	70 mg/dL
2. Pacientes con antecedentes de un evento aterosclerótico (síndrome coronario agudo, revascularización coronaria o periférica o ACV isquémico), con un nivel umbral de c-LDL ≥ 100 mg/dL; y alguna a de las siguientes condiciones de alto riesgo: <ul style="list-style-type: none"> • Internación por SCA en los 12 meses previos a la indicación del inhibidor de PCSK9 • Antecedentes de revascularización coronaria previa al evento coronario actual • Evento vascular aterosclerótico en los 5 años previos al evento índice • Enfermedad aterosclerótica panvascular (≥ 1 territorio vascular adicional comprometido sintomático y/o con estenosis $\geq 50\%$) • DM • Niveles de Lp(a) > 50 mg/dL (o > 125 nmol/L) • HFHe 	100 mg/dL	70 mg/dL
3. Pacientes con diagnóstico de HFHe definido por el puntaje holandés (DLCNS) sin factores de riesgo asociados	160 mg/dL	$< 50\%$
4. Intolerancia a estatinas: <ul style="list-style-type: none"> • Imposibilidad de tolerar al menos dos estatinas diferentes, cualquiera sea la dosis, o incapacidad de tolerar un aumento de dosis por encima de dosis bajas • Síntomas musculares intolerables (dolor, debilidad, calambres) o miositis con elevación de CK > 5 veces por encima del límite superior normal 	Según categoría de riesgo	

Nota: en todos los casos, el paciente deberá encontrarse recibiendo por indicación de su médico tratante estatinas de alta intensidad (se considera alta intensidad a atorvastatina 40 u 80 mg/d o rosuvastatina 20 o 40 mg/d) o la mayor dosis tolerada por el paciente, con el agregado de ezetimibe. Se define como umbral de c-LDL al nivel plasmático en mg/dL a partir del cual se recomienda la iniciación del tratamiento. Se define como metas de c-LDL el nivel plasmático en mg/dL que se recomienda alcanzar con la terapia, o la magnitud del descenso requerida.

Abreviaturas: ACV = accidente cerebrovascular; Angio TC = angiogramografía computarizada; CK = creatinofosforquinasa; c-LDL = colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; DLCNS = Dutch Lipid Clinic Network Score; HFHe = hipercolesterolemia familiar heterocigota; Lp(a) = lipoproteína(a); PCSK9 = proproteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9; SCA = síndrome coronario agudo

4.5.4. Lomitapida

Lomitapida es un inhibidor selectivo de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos (MTP, por sus siglas en inglés), enzima responsable de unir y transportar entre membranas las lipoproteínas nacientes con apoB, tanto en el hígado como en el intestino, el cual fue recientemente aprobado en nuestro país para el tratamiento de HF homocigota. Esta severa enfermedad genética es causada por disfunción del receptor de LDL y se caracteriza por niveles marcadamente elevados de colesterol y aparición de aterosclerosis prematura, la cual puede ocurrir tan temprano como en las primeras décadas de la vida. Los medicamentos habitualmente utilizados ofrecen poca respuesta y las alternativas de tratamiento incluyen aféresis de LDL y trasplante hepático.¹²³

El efecto de lomitapida no depende de la actividad del receptor de LDL y con el uso de este fármaco se consiguen reducciones de c-LDL hasta 50%, manteniendo un aceptable perfil de seguridad a mediano plazo.^{124,125}

4.5.5. Nuevos fármacos

A pesar de la eficacia de las estatinas existe una necesidad de nuevos fármacos orales efectivos y seguros para el tratamiento de aquellos individuos que persisten con riesgo residual o que no toleran las estatinas.

Ácido bempedoico

El ácido bempedoico disminuye la síntesis de colesterol en el hepatocito a través de la inhibición de la enzima ATP-citrato liasa y usado en monoterapia o en combinación con estatinas y/o ezetimibe reduce c-LDL entre 17 y 64%.¹²⁶ Este agente tiene el potencial de disminuir el riesgo de efectos adversos musculares que limitan la efectividad y la utilización de las estatinas, y si es aprobado en nuestro país, podría representar una nueva herramienta para el tratamiento de los pacientes con hipercolesterolemia.¹²⁷ Se encuentra en marcha un estudio a fin de establecer su eficacia para la reducción del RCV y se espera la aprobación de este nuevo fármaco para el año 2020.

Inclisiran

Inclisiran es el primer fármaco hipocolesterolemizante que inhibe la síntesis de PCSK9 por interferencia con el ARN. En los estudios fase 2 se vieron reducciones de c-LDL 40-60% en adición a los efectos de estatinas y/o ezetimibe.¹²⁸ Una inyección de inclisiran 300 mg reduce c-LDL 51% en promedio y hasta 76% y mantiene reducciones significativas de c-LDL por hasta seis meses. En un análisis conjunto de los estudios ORION-1 y ORION-7, presentado recientemente, inclisiran administrado por vía subcutánea a pacientes con función renal normal o alterada consigue reducciones significativas de c-LDL sin que hasta el momento se hayan detectado problemas de seguridad al cabo de tres años. Actualmente este fármaco se encuentra en fase 3 de desarrollo.

4.6. Tratamiento de hiperlipemia mixta y de disminución de c-HDL (“riesgo residual”)

Cuando persisten elevados los triglicéridos a pesar del tratamiento con estatinas y no hay suficiente respuesta a la intensificación de las modificaciones del estilo de vida, puede considerarse la combinación de fármacos para normalizar el perfil lipídico.¹³ El agregado de fibratos, omega-3 o niacina corrige la dislipemia, aunque la evidencia en cuanto a disminución de ECVA con estas combinaciones es limitada.

De manera similar, en pacientes de alto RCV en los cuales el c-HDL permanece bajo a pesar de la utilización de dosis altas de estatinas, el agregado de fenofibrato o niacina o la intensificación del descenso de c-LDL son opciones sugeridas para la corrección de la dislipemia aterogénica, aunque las pruebas disponibles que sustentan su indicación no permiten asegurar que su uso contribuya a la prevención cardiovascular.

4.6.1. Fibratos

Los fibratos son agonistas de los receptores PPAR-alfa y constituyen la opción farmacológica más utilizada para reducir los niveles elevados de triglicéridos. Entre otros efectos, se observa un incremento de la beta oxidación de los ácidos grasos, una disminución de la síntesis de VLDL y una activación de la lipasa lipoproteica (LPL) para reducir los niveles elevados de triglicéridos. En promedio, el nivel de triglicéridos puede disminuir 20-30% y, al igual que ocurre con los ácidos grasos omega 3, la reducción puede ser mayor ante valores basales más elevados.¹²⁹

Debido a que el fenofibrato no interfiere con el metabolismo de las estatinas es el fibrato preferente para combinar con ellas.¹³⁰

4.6.2. Ácidos grasos omega 3

Los suplementos de ácidos grasos polinsaturados omega 3 de origen marino contienen una combinación de los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico (EPA y DHA). Estos compuestos modifican los lípidos plasmáticos en forma dependiente de la dosis y de la molécula considerada.

El efecto aislado del EPA se evaluó en el estudio JELIS, donde se administraron 1800 mg de EPA a individuos con enfermedad coronaria y deterioro del metabolismo de la glucosa que estaban recibiendo estatinas y se obtuvo una reducción significativa del c-LDL que se reflejó en reducción del riesgo. Más recientemente, el estudio REDUCE-IT evaluó la utilidad de EPA en individuos con enfermedad cardiovascular establecida (71%) o DM y otro factor de riesgo que estaban recibiendo estatinas y sus niveles de TG permanecían entre 135 y 499 mg/dL.¹³¹ En este estudio, la administración de 4 g/d de EPA consiguió una reducción del punto final primario (muerte CV, IAM, ACV, revascularización coronaria y angina inestable) Para lograr efectos terapéuticos significativos sobre el perfil lipídico se requiere administrar estos compuestos en dosis ≥ 2 g/día. Con dosis de 3 a 4 g/día se puede conseguir una reducción de los niveles de triglicéridos del 25 al 35%. El efecto hipotrigliceridemiante es más pronunciado ante valores basales más elevados pudiendo alcanzarse una reducción cercana al 45% cuando la hipertrigliceridemia es severa.¹³²

4.7. Tratamiento de hipertrigliceridemia severa

Además de su importancia como FRV, la hipertrigliceridemia puede ocasionar pancreatitis aguda, en particular, cuando los niveles de triglicéridos superan los 1000 mg/dL.

En condiciones normales, la lipasa pancreática actúa sobre los triglicéridos y los convierte en ácidos grasos libres. Estos ácidos grasos no son tóxicos para el páncreas cuando están unidos a la albúmina. Sin embargo, cuando sus niveles aumentan masivamente, como en las hipertrigliceridemias severas, la albúmina se satura y los ácidos grasos libres producen una reacción inflamatoria que puede causar pancreatitis aguda.

El tratamiento de los pacientes con hipertrigliceridemia severa incluye modificaciones de los hábitos alimentarios (restricción extrema de la ingesta de grasa, abstinencia alcohólica), aumento del ejercicio físico, normalización del peso corporal y control de las causas de hipertrigliceridemia secundaria presentes (**Figura 2**) y es la regla que se requiera el uso de fármacos hipotrigliceridemiantes.

Ante casos de hipertrigliceridemia refractaria o extrema se recomienda la internación para administrar heparina y/o insulina, aún en sujetos sin DM, a los fines de la prevención de episodios de pancreatitis aguda.¹³³ La insulina aumenta la actividad de la LPL y puede inhibir la expresión genética de APOC3, obteniendo por esta vía reducción de los triglicéridos circulantes. Varios esquemas terapéuticos con insulina han sido propuestos siendo el más recomendado la infusión de insulina regular endovenosa a razón de 0.1-0.3 UI/Kg/hora que permite mantener las glucemias entre 150 y 200 mg/dL. También se ha propuesto la realización de plasmaféresis, aunque dicha práctica se ve limitada por la escasa disponibilidad y los altos costos.¹³⁴

Por último, durante un episodio de pancreatitis aguda se debe proporcionar, además, el soporte vital correspondiente.

4.7.1. Nuevos fármacos

Los fármacos actualmente disponibles resultan poco efectivos en la hiperquilomicronemia, para la cual están siendo evaluadas nuevas terapias que actúan sobre el funcionamiento de la LPL y otras enzimas del metabolismo lipídico y podrían tener un papel en el manejo de la hipertrigliceridemia severa, fundamentalmente en los pacientes refractarios a las terapias ya probadas.

Inhibidores de APOC3

El síndrome de hiperquilomicronemia familiar es un trastorno genético raro caracterizado por hipertrigliceridemia severa debido al déficit de actividad de LPL. El diagnóstico puede establecerse clínicamente por la presencia de pancreatitis recurrente, xantomas eruptivos, *lipemia retinalis* y hepatoesplenomegalia. Los tratamientos actuales son poco eficaces y las opciones terapéuticas son el mantenimiento de una dieta muy estricta de difícil seguimiento y la aféresis, donde esté disponible.¹³⁵ Se ha desarrollado un inhibidor del ARN mensajero de APOC3 que reduce las concentraciones de TG en pacientes con hipertrigliceridemia severa y ha recibido autorización condicional de las autoridades (EMA) para ser comercializado en Europa.^{136,137} Esta medicación no está aprobada en Argentina.

Inhibidores de la ANGPTL3

La proteína simil angiopoyetina 3 (*angiopoietin-like protein 3* o ANGPTL3) es una proteína circulante que se sintetiza en el hígado e inhibe a las lipasas tanto lipoproteica como endotelial, las cuales hidrolizan los TG circulantes. Su inhibición mediante anticuerpos específicos ha mostrado en animales que mejoran la hipertrigliceridemia y en forma adicional, reducen el colesterol a través del aumento de la captación de las LDL por receptores específicos y alternativos.¹³⁸ Estos anticuerpos podrían resultar de utilidad tanto en el síndrome de hiperquilomicronemia como en la hipercolesterolemia familiar y se encuentra en estudio la eficacia y seguridad de evinacumab para el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota. Esta medicación no está aprobada en Argentina.

4.8. Tratamiento de la alteración aislada de HDL

La presencia de niveles reducidos de c-HDL se asocia con RCV aumentado y el incremento de sus niveles sería un camino para la reducción de eventos cardiovasculares, tal como fue descrito anteriormente (“Niveles bajos de c-HDL”). Sin embargo, los medicamentos que incrementan el c-HDL hasta la fecha no mostraron suficiente evidencia de que su uso se traduzca en una reducción de eventos. Por el momento el tratamiento de los pacientes con niveles reducidos de c-HDL se enfoca en incremento de la actividad física, cesación del hábito tabáquico y otras modificaciones terapéuticas del estilo de vida.

Una situación especial se presenta en los individuos con niveles extraordinariamente reducidos de c-HDL. En ellos es posible constatar la presencia de dislipemias genéticas específicas, particularmente el déficit de apoA-I (hipoalfalipoproteinemia). Estos pacientes generalmente tienen triglicéridos y c-LDL normales con niveles de c-HDL muy bajos, los cuales pueden alcanzar valores inferiores a 20 - 25 mg/dL. Esta situación trae aparejado un aumento exagerado del RCV y en estos casos podría considerarse el uso de estatinas o bien de fármacos que incrementen el c-HDL. Entre ellos, es preferible la indicación de fibratos como el gemfibrozil, cuya eficacia clínica se ha comprobado en estudios previos.^{139,140}

La indicación de niacina en estos casos es más controvertida debido a la falta de evidencia sobre su eficacia, a los efectos adversos reportados con su uso tales como ACV isquémico, hemorragia gástrica, etc., así como a las dificultades en su administración (flushing, gastritis, etc.).^{141,142} Algo similar sucede con la inhibición farmacológica de la CETP, la cual si bien aumenta marcadamente los niveles de c-HDL, la eficacia clínica de este enfoque no ha sido demostrada.¹⁴³

Por último, existen otras alteraciones de las HDL, como son las concentraciones exageradamente elevadas de c-HDL, o las alteraciones funcionales de las partículas HDL difíciles de evaluar en la práctica clínica. En estas situaciones, la evidencia a favor de implementar un tratamiento específico es insuficiente y la utilización de fármacos estará regida por el nivel de riesgo absoluto del paciente (**Figura 1**).

4.9. Algoritmos terapéuticos

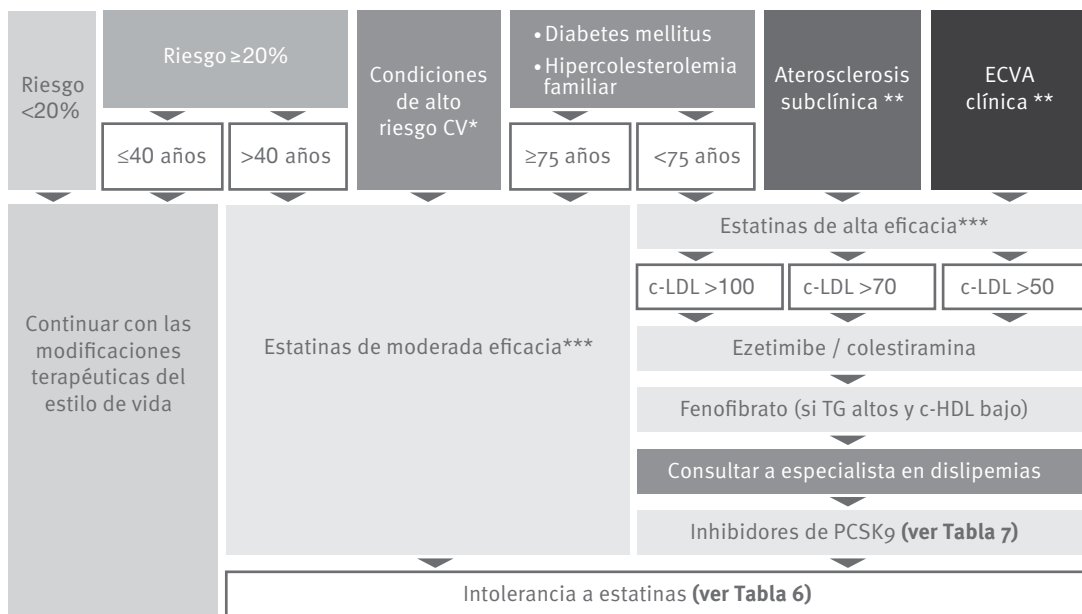
Figura 1: Evaluación y tratamiento del paciente con dislipemia

PASO 1: Implementar las modificaciones terapéuticas del estilo de vida y tratar los factores de riesgo coexistentes: HTA, tabaquismo, diabetes mellitus, obesidad, sedentarismo, nutrición inadecuada, factores psicosociales

PASO 2: Dislipemias secundarias Si ▶ Tratamiento específico

PASO 3: Triglicéridos \geq 500 mg/dL Si ▶ Ver **Figura 2**

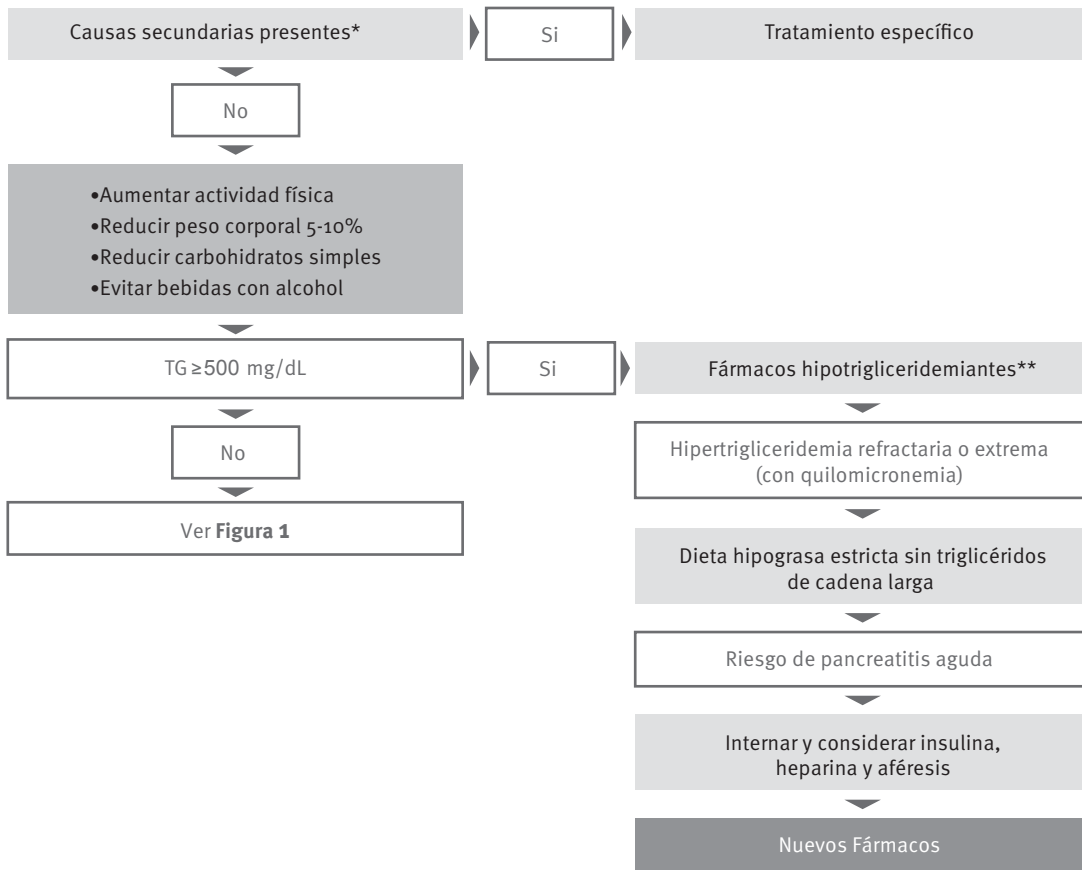
PASO 4: Evaluar riesgo CV (tabla de Organización Mundial de la Salud - Ministerio de Salud de la Nación)



Monitorear adherencia

*Condiciones de alto RCV	**Aterosclerosis subclínica	***Eficacia de las estatinas
<ul style="list-style-type: none"> c-LDL \geq 190 mg/dL Enfermedad renal crónica Enfermedades inflamatorias Sobrevivientes de cáncer Receptores de un trasplante Síndrome metabólico Hipoalfalipoproteinemia (excepción: apoA-1 milano y otros polimorfismos de bajo riesgo) Lp(a) >50 mg/dL (\geq125 nmol/L) 	<p>Evidencia de aterosclerosis por:</p> <ul style="list-style-type: none"> Angiografía coronaria o tomografía Eco-stress o pruebas nucleares de perfusión Score de calcio coronario \geq 100 unidades Agatston o \geq percentilo 75^o para sexo y edad Ecografía arterial con alteración estructural de la pared (profusión de placas, aneurisma aterosclerótico) Índice tobillo brazo <0.9 	<p>Moderada</p> <ul style="list-style-type: none"> Rosuvastatina 10 mg Atorvastatina 20 mg Simvastatina 20 a 40 mg Pitavastatina 2 a 4 mg <p>Alta</p> <ul style="list-style-type: none"> Rosuvastatina 20 a 40 mg Atorvastatina 40 a 80 mg
	<p>**ECVA clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> Infarto agudo de miocardio u otro síndrome coronario agudo Revascularización arterial (coronaria, carotídea, periférica) Accidente cerebrovascular isquémico de grandes vasos Ataque isquémico transitorio Manifestaciones clínicas de la enfermedad vascular periférica (renal, aórtica, carotídea, iliofemoral) 	

Figura 2: Evaluación y tratamiento del paciente con hipertrigliceridemia



***Causas seleccionadas de dislipemia secundaria**

- Hipotiroidismo
- Colestasis
- Diabetes mellitus
- Fármacos (Ver Tabla 4)
- Factores dietéticos, incluyendo alcohol
- Sobrepeso
- Sedentarismo

****Dosis y eficacia de los fármacos hipotrigliceridemiantes**

Grupo	Fármaco	Dosis diaria	Eficacia
Fibratos	Gemfibrozil	600 - 1200 mg	20 % – 50 %
	Bezafibrato	400 mg	
	Ciprofibrato	100 mg	
	Fenofibrato	100 - 350 mg	
	Ácido fenofibrico	35 - 135 mg	
Ácidos grasos omega-3	EPA	0.9 - 4 g	25 % – 45 %
	DHA + EPA	2 - 4 g	

Abreviaturas: apoC-II = apoproteína C-II; apoC-III = apoproteína C-III; DHA = ácido docosahexaenoico EPA = ácido eicosapentaenoico; LPL = lipasa lipoproteica; TG = triglicéridos

5. Conclusiones

La primera edición de esta Guía surgió en 2016 de la necesidad de actualizar las recomendaciones sobre evaluación y tratamiento de las dislipemias de una manera simple y práctica, contemplando todas las situaciones clínicas que el médico se enfrenta en su ejercicio cotidiano. Así, en un intento de armonizar la profusión de guías publicadas por otras Sociedades, elaboramos este documento sobre la base de la bibliografía existente y de datos propios, adaptado localmente y alineado con las metas de la Organización Mundial de la Salud.

Desde la publicación de la Guía 2016 ha surgido nueva información, como resultado de ensayos clínicos y de la experiencia y se han ampliado las perspectivas para el diagnóstico y el tratamiento de las personas con dislipemia. Así como han sido aprobados nuevos fármacos, han dejado de utilizarse recursos diagnósticos y terapéuticos que eran hasta entonces de uso regular.

Confiamos en que esta actualización 2019 de la Guía de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipemias en Adultos cubra las necesidades que la práctica clínica exige a los profesionales en este desafiante escenario.

6. Bibliografía

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, 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(9438):937-52
2. Área de Consensos y Normas de la Sociedad Argentina de Cardiología. Actualización del Consenso de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2016;84(sup 2):1-17
3. Piepoli M, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2016 DOI:10.1093/eurheartj/ehw106
4. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease, *Journal of the American College of Cardiology* (2019), doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.010.
5. Tobe SW, Stone JA, Anderson T, et al. Canadian Cardiovascular Harmonized National Guidelines Endeavour (C-CHANGE) guideline for the prevention and management of cardiovascular disease in primary care: 2018 update. *CMAJ* 2018;190:E1192-206. DOI: 10.1503/cmaj.180194
6. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2016;37:2999-3058. DOI:10.1093/eurheartj/ehw272
7. Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades Crónicas No Transmisibles. 4º Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Disponible en http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000001444cnt-2019-04_4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo.pdf (acceso 18 de julio de 2019)
8. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, et al. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:316-22
9. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, et al. Quantifying Atherogenic Lipoproteins: Current and Future Challenges in the Era of Personalized Medicine and Very Low Concentrations of LDL Cholesterol. A Consensus Statement from EAS and EFLM. *Clin Chem* 2018;64(7):1006-1033. DOI: 10.1373/clinchem.2018.287037
10. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;380:572-80
11. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993-2000. DOI:10.1001/jama.2009.1619
12. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;384:626-635
13. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, et al. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;57(2):267-72. DOI: 10.1097/FJC.0b013e318202709f
14. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *European Heart Journal* 2010;31:2844-2853 DOI:10.1093/eurheartj/ehq386
15. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-1143
16. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; 473:317-25
17. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017; 377:1119-1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
18. Aday AW and Ridker PM. Targeting Residual Inflammatory Risk: A Shifting Paradigm for Atherosclerotic Disease. *Front Cardiovasc Med* 2019;6:16. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00016
19. Lira F, Rosa Neto C, Antunes B, Fernandes R. The Relationship Between Inflammation, Dyslipidemia and Physical Exercise: From the Epidemiological to Molecular Approach. *Current Diabetes Reviews* 2014;10:391-396

20. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points. A joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *European Heart Journal* 2016 DOI:10.1093/eurheartj/ehw152
21. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting lipid profiles: the way of the future. *Clinical Chemistry*. 2015;61(9):1123-1125
22. Warnick GR, KimberlyMM, Waymack PP, et al. Standardization of measurements for cholesterol, triglycerides, and major lipoproteins. *Lab Medicine* 2008;39:481-90
23. Friedewald WT, Levy RI and Fredrickson DS. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18(6):499-502
24. Pallazola V, Sathiyakumar V, Martin SS, Blumenthal RS. Optimizing Non-Fasting Lipid Analysis in the Era of Precision Medicine. Disponible en www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/03/21/08/51/optimizing-non-fasting-lipid-analysis-in-the-era-of-precision-medicine (acceso 18 de julio de 2019)
25. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Friedewald estimates versus directly measured low density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:732-739
26. Li KM, Wilcken DE, Dudman NP. Effect of serum lipoprotein(a) on estimation of low-density lipoprotein cholesterol by the Friedewald formula. *Clin Chem* 1994;40:571-573
27. Milani RV, Lavie CJ. Another Step Forward in Refining Risk Stratification. Moving Past Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *JACC* 2011;58(5):466-6. DOI:10.1016/j.jacc.2011.03.036
28. McConnell JP, Guadagno PA, Dayspring TD, Hoefner DM, Thiselton DL, Warnick GR, Harris WS. Lipoprotein(a) mass: a massively misunderstood metric. *J Clin Lipidol* 2014;8(6):550-553
29. Hegele RA, Ban MR, Cao H, et al. Targeted next-generation sequencing in monogenic dyslipidemias. *Curr Opin Lipidol* 2015;26:103-113
30. McPherson E. Genetic diagnosis and testing in clinical practice. *Clin Med Res* 2006;4:123-129
31. Hegele RA, Berberich AJ, Ban MR, et al. Clinical and biochemical features of different molecular etiologies of familial chylomicronemia. *J Clin Lipidol* 2018;12:920-927.e4
32. Dron JS, Hegele RA. Polygenic influences on dyslipidemias. *Curr Opin Lipidol* 2018;29:133-143
33. Hopkins PN. Genotype-guided diagnosis in familial hypercholesterolemia: population burden and cascade screening. *Curr Opin Lipidol* 2017;28:136-143
34. Nherera L, Marks D, Minhas R, Thorogood M, Humphries SE. Probabilistic cost-effectiveness analysis of cascade screening for familial hypercholesterolemia using alternative diagnostic and identification strategies. *Heart* 2011;97:1175-1181
35. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35(32):2146-2157. DOI:10.1093/eurheartj/ehu274
36. Baena-Diez JM, Ramos R, Marrugat J. Capacidad predictiva de las funciones de riesgo cardiovascular: limitaciones y oportunidades. *Rev Esp Cardiol* 2009;9 Suppl:4B-13B
37. Prevención de las enfermedades cardiovasculares: guía de bolsillo para la estimación y el manejo del riesgo cardiovascular (Tablas de predicción del riesgo cardiovascular de la OMS/ISH para las subregiones epidemiológicas de la OMS AMR A, AMR B, AMR D). Organización Mundial de la Salud, 2008; Parte 1, p. 5-18
38. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006;113:791-798
39. Jackson R. Lifetime risk: does it help to decide who gets statins and when?. *Curr Opin Lipidol* 2014;25(4):247-253
40. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1600-1605
41. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008;358:1336-45.
42. Mortensen MB, Fuster V, Muntendam P, et al. Negative Risk Markers for Cardiovascular Events in the Elderly. *Am Coll Cardiol* 2019;74:1-11
43. Budoff MJ, Young R, Lopez VA, et al. Progression of Coronary Calcium and Incident Coronary Heart Disease Events. MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2013;61(12):1231-1239. DOI:10.1016/j.jacc.2012.12.035
44. Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, et al. Apolipoprotein B and Cardiovascular Disease Risk: Position Statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clinical Chemistry* 2009;55:3:407-419
45. Rosano GM, Vitale C, Marazzi G, Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. *Climacteric* 2007;10(Suppl 1):19-24
46. Berg G, Schreier L. Perfil lipídico y lipoproteico en la posmenopausia. En: *Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva*, de la Parra I, Cortelezzi M, Lombardi E eds., ISBN: 950-9128281, Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva Buenos Aires, 2004, pp. 116-117
47. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *The Journal of The North American Menopause Society* 2017;24(7):728-753 DOI: 10.1097/GME.0000000000000921
48. Hulley S1, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280(7):605-613
49. Applegate WB. Elderly Patient's Adherence to Statin Therapy. *JAMA* 2002;288(4):495
50. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration 2019. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019;393:407-415
51. 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*. DOI:10.1001/jamacardio.2019.2306
52. Pereira F & cols. Medication Management Models for Polymedicated Home-Dwelling Older Adults With Multiple Chronic Conditions: Protocol of a Systematic Review. *JMIR Res Protoc*. 2019 May 28;8

53. Terán-Álvarez L & cols. Potentially inappropriate prescription according to the "STOPP" Criteria in heavily polymedicated elderly patients. *Semergen* 2016;42(1):2-10
54. Bellosa S. Statin drug interactions and related adverse reactions: an update. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17(1):25-37
55. Rouhi-Boroujeni H, Rouhi-Boroujeni H, Heidarian E. Herbs with anti-lipid effects and their interactions with statins as a chemical antihyperlipidemia group drugs: A systematic review. *ARYA Atheroscler* 2015;11(4):244-251
56. Vaquero MP, Sánchez Muniz FJ, Jiménez Redondo S, et al. Major diet-drug interactions affecting the kinetic characteristics and hypolipidaemic properties of statins. *Nutr Hosp* 2010;25(2):193-206
57. Werba JP, Misaka S, Girolini MG, et al. Update of green tea interactions with cardiovascular drugs and putative mechanisms. *Journal of Food and Drug Analysis* 2018;26(2):S72-S77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.01.008>
58. Karlsson BW, Wiklund O, Palmer MK, et al. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016;2(4):212-217. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvw006. Epub 2016 Mar 29.
59. Elikir G. Enfoque terapéutico actual y perspectivas futuras. En: *Fisiopatología molecular y clínica endocrinológica*, Calandra R y Barontini M eds., Eli Lilly Interamericana, Buenos Aires, 2015, pp. 1331-1348
60. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002;12(4):287-293
61. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):448-499
62. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010;304:1365-1374
63. Brenta G, Berg G, Miksztowicz V, et al. Atherogenic lipoproteins in subclinical hypothyroidism and their relationship with hepatic lipase activity: response to replacement treatment with levothyroxine. *Thyroid* 2016;26(3):365-372. DOI:10.1089/thy.2015.0140
64. Fernández ML, Muñoz E. Lipoproteína X. Revisión. *Química Clínica* 2002;21(2):47-51
65. Chisholm JW, Nation P et al. High plasma cholesterol in drug induced cholestasis is associated with enhanced hepatic cholesterol synthesis. *Am J Physiol* 1999;276(5 Pt 1):G1165-1173
66. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112-S119
67. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016 Jul 28 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30156-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30156-5)
68. Elikir G, López González E, et al. Hipolipemiantes en nefropatía por diabetes. *Nefrología Argentina* 2010;8(sup 1):67-70
69. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288(21):2709-2716
70. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Disponible en www.idf.org (acceso 18 de julio de 2019)
71. Sookoian S, Pirola CJ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome: Shared-Genetic basis of Pathogenesis. *Hepatology* 2016 Aug 2. DOI:10.1002/hep.28746
72. Baldassarre D, Werba JP, Castelnuovo S, et al. The metabolic syndrome predicts carotid intima-media thickness no better than the sum of individual risk factors in a lipid clinic population. *Atherosclerosis* 2010;210:214-219. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.02.006>
73. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al; Emerging Risk Factors Collaboration. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA* 2015;314(1):52-60. DOI:10.1001/jama.2015.7008
74. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1):S1-S2.<https://doi.org/10.2337/dc19-Sint01>
75. Colhoun HM Betteridge DJ Durrington PN et al. 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;364:685-696
76. Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-2016
77. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-1861[Erratum, *Lancet* 2006;368:1415, 1420.]
78. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al for the ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574. DOI: 10.1056/NEJMoa1001282
79. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, et al for the DAIS investigators. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in the placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis* 2005;45:485-493
80. Chalasani N, Brunt EM, Lavine JE et al. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:1
81. Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K, et al. Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. *Metabolism* 2008;57:1711-1718
82. Oh J, Hegele R. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:787-796
83. Estrada V, Portilla J. Dyslipidemia Related to Antiretroviral Therapy. *AIDS Rev* 2011;13:49-56
84. Grupo de expertos del Grupo de estudio sobre Alteraciones Metabólicas (GEAM), de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS) y del Grupo de Estudio de sida (GeSIDA). Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. Disponible en <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-AlteracionesMetabolicasyRiesgoCV-2014.pdf> (acceso 18 de julio de 2019)
85. Chastain DB, Stover KR, Riche DM. Evidence-based review of statin use in patients with HIV on antiretroviral therapy. *J Clin Transl Endocr* 2017;8:6-14. dx.doi.org/10.1016/j.jcte.2017.01.004
86. Mosepele M, et al. Benefits and risks of statin therapy in HIV-infected population. *Curr Infect Dis Rev* 2018;20(8):20. DOI:10.1007/s11908-018-0628-7

87. Chow D, Chen H, Glesby MJ, Busti A, Souza S, Andersen J, et al. Short-term ezetimibe is well tolerated and effective in combination with statin therapy to treat elevated LDL cholesterol in HIV-infected patients: AIDS 2009;23:2133-2141
88. Grinspoon SK, Fitch KV, Everton ET, et al, on behalf of the REPRIEVE Investigators. Rationale and design of the Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV (REPRIEVE). *Am Heart J* 2019;212:23-35. DOI.org/10.1016/j.ahj.2018.12.016
89. Boccarda F, Ghislain M, Meyer L, Goujard C, May CL, Vigouroux C, et al. Impact of protease inhibitors on circulating PCSK9 levels in HIV- infected antiretroviral-naive patients from an ongoing prospective cohort: AIDS 2017;31:2367-76
90. Samineni D, Fichtenbaum CJ. Fenofibrate in the treatment of dyslipidemia associated with HIV infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010;6(8):995-1004. DOI: 10.1517/17425255.2010.504715
91. Peters BS, Wierzbicki AS, Moyle G, Nair D, Brockmeyer N. The effect of a 12-week course of omega-3 polyunsaturated fatty acids on lipid parameters in hypertriglyceridemic adult HIV-infected patients undergoing HAART: A randomized, placebo-controlled pilot trial. *Clin Ther* 2012;34:67-76
92. Área de Consensos y Normas de la Sociedad Argentina de Cardiología. Riesgo Cardiovascular en las Enfermedades Inflammatorias Crónicas. *Rev Argent Cardiol* 2019;87(Sup 2):1-45
93. Yu Y, Sheth N, Krishnamoorthy P, Saboury B, Raper A, Baer A, et al. Aortic vascular inflammation in psoriasis is associated with HDL particle size and concentration: a pilot study. *Am J Cardiovasc Dis* 2012;2:285-292
94. Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Davignon J, Schwartz H, Turner SM, Beysen C, et al. Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:616-25
95. Kítas GD, Nightingale P, Armitage J, et al; TRACE RA Consortium. A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Atorvastatin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019 Apr 15. DOI: 10.1002/art.40892. [Epub ahead of print]
96. Schicho R, Marsche G, Storr M. Cardiovascular complications in inflammatory bowel disease. *Curr Drug Targets* 2015;16:181-188
97. Bridge S, Pagano S, Jones M, Foster G, Neely D, Vuilleumier N, et al. Autoantibody to Apolipoprotein A-1 in Hepatitis C Virus Infection: a role in atherosclerosis? *Hepato Int* 2018;12:17-25
98. Vaduganathan M, Venkataraman AS, Bhatt DL. Moving Toward Global Primordial Prevention in Cardiovascular Disease: The Heart of the Matter. *JACC* 2015;66(14):1535-1537. doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.027
99. Daeppen JB. *Vade mecum d' alcoologie*. Editions Médecine & Hygiène, Paris, 2003. ISBN 2-88049-170-3
100. Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, et al. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:620-640
101. Cicero AF, Colletti A, Bajraktari G, et al. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev* 2017;75(9):731-767. DOI: 10.1093/nutrit/nux047
102. Banach M, Patti AM, Giglio RV, et al. The Role of Nutraceuticals in Statin Intolerant Patients. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:96-118
103. Martin LR, DiMatteo MR, eds. *The Oxford Handbook of Health Communication, Behaviour Change, and Treatment Adherence*. New York: Oxford University Press, 2014
104. Aiman U, Najmi A and Khan RA. Statin induced diabetes and its clinical implications. *J Pharmacol Pharmacother* 2014;5(3):181-185. DOI: 10.4103/0976-500X.136097
105. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2017 focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the Role of non-statin therapies for LDL-Cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1785-1822
106. Mancini GBJ, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. *Can J Cardiol* 2011;27:635-662
107. Sposito AS, Faria Neto JR, de Carvalho LS, Lorenzatti A, Cafferata A, Elikir G, et al; on behalf of the Luso-Latin American Consortium on Statin-Associated Muscle Symptoms (2017) Statin associated muscle symptoms: position paper from the Luso-Latin American Consortium. *Current Medical Research and Opinion* 2017;33(2):239-251. DOI: 10.1080/03007995.2016.1252740
108. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278
109. Werba JP, Vigo LM, Veglia F, et al. Trials in "True" Dyslipidemic Patients Are Urged to Reconsider Comprehensive Lipid Management as a Means to Reduce Residual Cardiovascular Risk. *Clin Pharmacol Ther* 2019 Mar 27. DOI: 10.1002/cpt.1436. [Epub ahead of print]
110. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019;393:407-415
111. Yusuf S, Bosch J, for the HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016;374(21):2021-2031. DOI: 10.1056/NEJMoa1600176
112. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al; AURORA Study Group. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-1407. DOI: 10.1056/NEJMoa0810177
113. Kjekshus J, Apatrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-2261
114. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes-Endocrinol* 2016. Published online May 27. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30041-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30041-9)
115. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-742
116. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K, et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis* 2015;241:409-418
117. Cannon CP, Blazong MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372:2387-2397. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
118. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-1722
119. Schwartz G, Steg P, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-2107
120. Recomendaciones para el uso de inhibidores de PCSK9. Documento de posición de la Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2017;85 (Sup 6):1-13

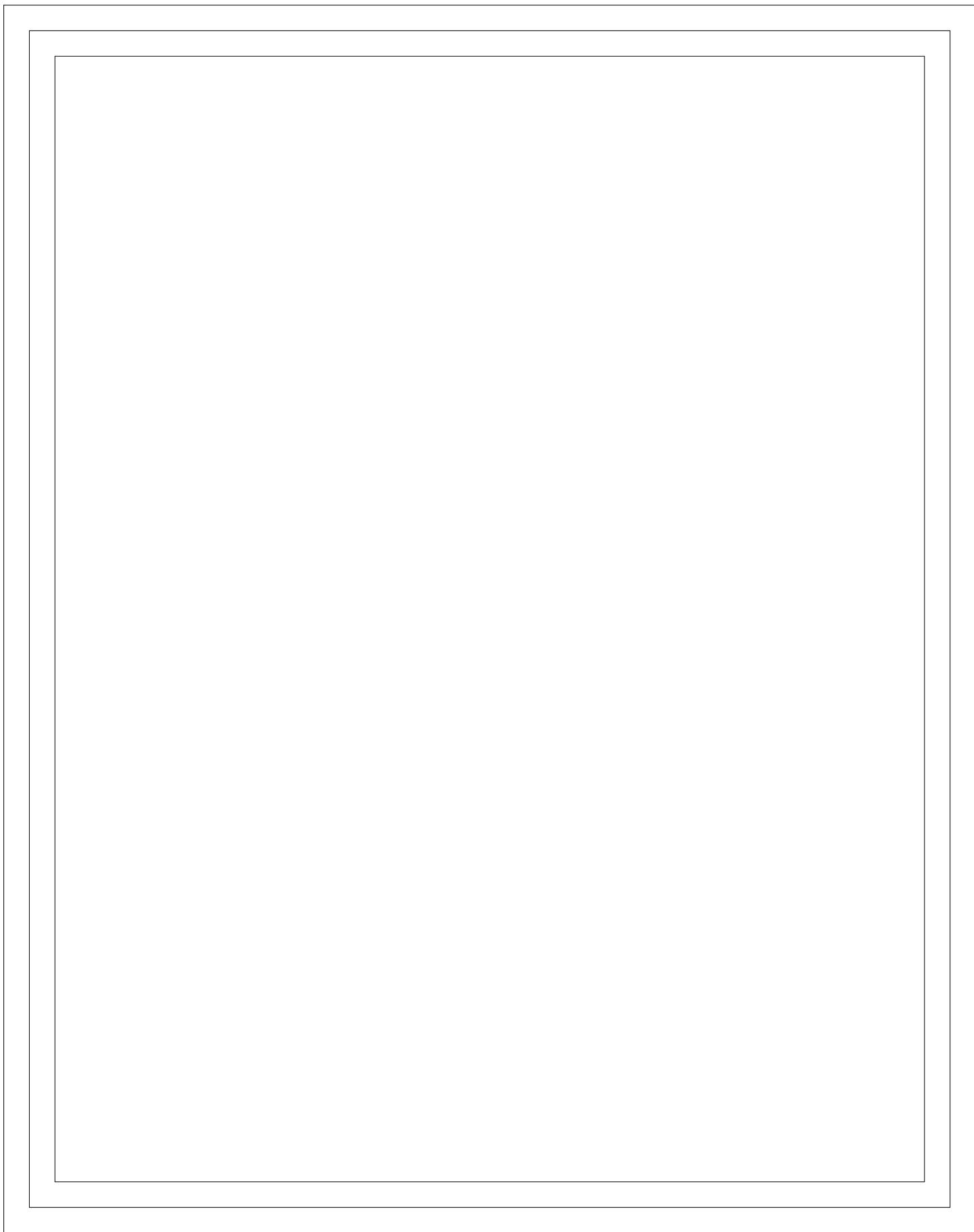
121. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society task force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2017;38:2245-2255
122. Lorenzatti AJ, Eliaschewitz FG, Chen Y, et al. Randomised study of evolocumab in patients with type 2 diabetes and dyslipidaemia on background statin: Primary results of the BERSON clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(6):1455-1463. DOI: 10.1111/dom.13680. Epub 2019 Apr 2
123. Cuchel M, Blom DJ, Averna, MR. Clinical experience of lomitapide therapy in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis Supplements* 2014;15:33-45. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.005
124. Cuchel M, Bloedon L, Szapary PO, et al. Inhibition of Microsomal Triglyceride Transfer Protein in Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007;356:148-156. DOI: 10.1056/NEJMoa061189
125. Blom DJ, Averna MR, Meagher EA, et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation* 2017;136:332-335. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028208
126. Penson P, McGowan M, Banach M. Evaluating bempedoic acid for the treatment of hyperlipidaemia. *Expert Opin Investig Drug* 2017;26(2):251-259. DOI:10.1080/13543784.2017.1280458
127. Ballantyne CM, Banach M, Mancini J, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2018;277:195-203. doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002
128. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2017;376(15):1430-1440. DOI: 10.1056/NEJMoa1615758
129. Vrablik M, Ceska R. Treatment of Hypertriglyceridemia: a Review of Current Options. *Physiol. Res* 2015;64(Suppl 3):S331-S340
130. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocr Metab* 2012;97:2969-2989
131. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia (REDUCE-IT). *N Engl J Med* 2019;380:11-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792
132. Pirillo A, Catapano AL. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of hypertriglyceridaemia. *Int J Cardiol* 2013;170:S16-20. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.06.040
133. Twilla JD, Mancell J. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis treated with insulin and heparin. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69:213-216
134. Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivenzio A, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with severe hypertriglyceridemia: a multicenter study. *Artif Organs* 2009;33:1096-1102
135. Ewald N and Kloer HU. Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis. *Clin Res Cardiol Suppl* 2012;7:31-35. DOI 10.1007/s11789-012-0042-x
136. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, et al. Targeting APOC3 in the Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:2200-2206. DOI: 10.1056/NEJMoa1400284
137. First treatment for rare disease characterised by high levels of triglycerides in blood. Disponible en www.ema.europa.eu/138. Gusarova V, Alexa CA, Wang Y, et al. ANGPTL3 blockade with a human monoclonal antibody reduces plasma lipids in dyslipidemic mice and monkeys. *J Lipid Res* 2015;56:1308-1317/en/documents/press-release/press-release-first-treatment-rare-disease-characterised-high-levels-triglycerides-blood_en.pdf
139. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237-1245
140. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341(6):410-418
141. Anderson TJ, Boden WE, Desvigne-Nickens P, et al; AIM-HIGH Investigators. Safety profile of extended-release niacin in the AIM-HIGH trial. *N Engl J Med* 2014;371(3):288-290. DOI: 10.1056/NEJMc1311039
142. Kent S, Haynes R, Hopewell JC, et al; HPS2-THRIVE Collaborative Group Effects of Vascular and Nonvascular Adverse Events and of Extended-Release Niacin With Laropiprant on Health and Healthcare Costs. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9(4):348-354
143. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ* 2014;349:g4379. DOI: 10.1136/bmj.g4379

La Guía de práctica clínica de la Sociedad de Lípidos sobre diagnóstico y tratamiento de las dislipemias en Adultos 2019 es una publicación de EUROFARMA ARGENTINA S.A www.eurofarmaargentina.com.ar Todos los derechos reservados. Se prohíbe su copia o reproducción, total o parcial, por cualquier medio, de cualquier forma, manera o método, sin autorización expresa y por escrito. La veracidad de la información sometida y de los datos es responsabilidad exclusiva de los autores y podría no expresar opinión o información alguna de Eurofarma Argentina S.A. o las empresas pertenecientes al mismo grupo. Este es un medio informativo sólo para los profesionales de la salud. La información presentada es meramente informativa por lo que no deberá ser utilizada para fines diagnósticos ni terapéuticos. Distribución gratuita en Argentina.

Guía de práctica clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre el diagnóstico y tratamiento de las dislipemias en adultos 2019 / Gerardo Damián Elikir ... [et al.] ; contribuciones de José Pablo Werba ... [et al.] ; coordinación general de Gerardo Damián Elikir. - 1a ed. - Córdoba : Sociedad Argentina de Lípidos, 2019. 40 p. ; 23 x 18 cm.

ISBN 978-987-46395-2-3

1. Lípidos. 2. Enfermedades Cardiovasculares. 3. Enfermedades Metabólicas. I. Elikir, Gerardo Damián II. Werba, José Pablo, colab. III. Elikir, Gerardo Damián, coord. CDD 612.01577



62126

ISBN 978-987-46395-2-3



9 789874 639523

GENTILEZA DE

SOCIEDAD ARGENTINA DE LÍPIDOS
SOCIEDAD CIENTÍFICA



Eurofarma

Ampliando horizontes