



50

Preguntas clave en

DISLIPIDEMIAS

EDITORES:

ROOPA MEHTA
DANIEL ELÍAS LÓPEZ



PERMANYER
www.permanyer.com



50

Preguntas clave en

DISLIPIDEMIAS

EDITORES:

ROOPA MEHTA

DANIEL ELÍAS LÓPEZ



PERMANYER

www.permanyer.com

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



PERMANYER
www.permanyer.com

© 2024 Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro

Edición impresa en México



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISBN: 978-84-10072-77-0

Ref.: 10397AMEX241

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores lleven a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

Autores

Nacu Aureo Caracas Portilla

*Instituto Nacional de Cardiología
"Ignacio Chávez"
Consulta Externa
Ciudad de México*

Perla Alicia Carrillo González

*Hospital Regional
"Lic. Adolfo López Mateos"
Instituto de Seguridad y Servicios
Sociales de los Trabajadores del
Estado (ISSSTE)
Ciudad de México*

José Juan Ceballos Macías

*Torre Médica Durango
Ciudad de México*

Ivette Cruz Bautista

*Departamento de Endocrinología
y Metabolismo
Unidad de Investigación de
Enfermedades Metabólicas (UIEM)
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
(INCMNSZ)
Ciudad de México*

Fabiola Mabel Del Razo Olvera

*Unidad de Investigación de
Enfermedades Metabólicas (UIEM)
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
(INCMNSZ)
Ciudad de México*

Héctor García Alcalá

*Christus Muguerza
Universidad Popular Autónoma
Del Estado De Puebla (UPAEP)
Puebla, Puebla*

José de Jesús Garduño García

*Universidad Autónoma
del Estado de México
Toluca, Estado de México*

Guillermo González Gálvez

*Servicio de Endocrinología
Hospital Civil De Guadalajara
"Dr. Juan I. Menchaca"
Instituto Jalisciense de Investigación
en Diabetes y Obesidad S.C.
Guadalajara, Jalisco*

Daniel Elías López

*Departamento de Endocrinología
y Metabolismo
Unidad de Investigación de
Enfermedades Metabólicas (UIEM)
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
(INCMNSZ)
Ciudad de México*

Dante José López Mézquita

*Servicio de Medicina Interna
Hospital Central Militar
Ciudad de México*

Ramón Madriz Prado

*Unidad de Especialidades Médicas
SEDENA
Estado de México*

Eduardo Márquez Rodríguez

*Instituto Jalisciense de Metabolismo
Universidad de Guadalajara
Guadalajara, Jalisco*

Roopa Mehta

*Departamento de Endocrinología
y Metabolismo
Unidad de Investigación de
Enfermedades Metabólicas (UIEM)
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
(INCMNSZ)
Ciudad de México*

Linda Liliana Muñoz Hernández

*Departamento de Endocrinología
y Metabolismo
Unidad de Investigación de
Enfermedades Metabólicas (UIEM)
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
(INCMNSZ)
Ciudad de México*

Elizabeth Ramirez Cooremans

*Práctica privada
Grupo Médico Condomedic's
Torreón, Coahuila*

Berenice Peña Aparicio

*Consulta Externa Clínica de
Endocrinología
Instituto Nacional de Cardiología
Ciudad de México*

Alfredo Adolfo Reza-Albarrán

*Departamento de Endocrinología
Clínica de Paratiroides y Hueso
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
(INCMNSZ)
Ciudad de México*

Alejandro Romero Zazueta

*Clínica de Endocrinología
Hospital Ángeles Culiacán
Culiacán, Sinaloa*

Leobardo Sauque Reyna

*Instituto de Diabetes, Obesidad
y Nutrición S.C.
Cuernavaca, Morelos*

Luis E. Simental Mendía

*Unidad de Investigación Biomédica
Instituto Mexicano del Seguro Social
Durango, Durango*

Margarita Torres Tamayo

*Instituto Mexicano del Seguro
Social – BIENESTAR (IMSS-BIENESTAR)
Ciudad de México*

Rafael Zubirán

*Lipoprotein Metabolism Laboratory
National Heart, Lung, and Blood
Institute/National Institutes of Health
Maryland, United States*

Abreviaturas

ABCA1	transportador en cassette fijador de ATP A1	c-no HDL	colesterol no HDL
ABCG1	transportador en cassette fijador de ATP G1	CPK	creatina fosfocinasa
ACAT	enzima acil-coenzima A:colesterol aciltransferasa	CRISPR	repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas
ACC	<i>American College of Cardiology</i>	CT	colesterol total
AGL	ácidos grasos libres	CTT	<i>Cholesterol Treatment Trialists</i>
AHA	<i>American Heart Association</i> , Asociación Americana del Corazón	CV	cardiovascular
AMORIS	<i>Apoprotein-related Mortality Risk</i>	CYP	citocromo p450
ANGPTL	proteína similar a angiopoyetina	DASH	<i>Dietary Pattern to Stop Hypertension</i>
ANGPTL3	proteína similar a la angiopoyetina tipo 3	df	dosis fijas
AOVE	aceite de oliva extra virgen	DHA	<i>ácido docosahexaenoico</i>
apoB	apolipoproteína B	DLCN	<i>Dutch Lipid Clinic Network</i>
ARNm	ácido ribonucleico mensajero	DM	diabetes mellitus
ASCVD	enfermedad cardiovascular aterosclerótica	EAS	<i>European Atherosclerosis Society</i>
ASGPR	receptores <i>asialoglucoproteína</i>	ECV	enfermedad cardiovascular
ASO	oligonucleótidos antisentido	ECVA	enfermedad cardiovascular aterosclerótica
ATV	atorvastatina	ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
C	colesterol	EPA	<i>ácido eicosapentaenoico</i>
Cas	proteínas asociadas a CRISPR	ERC	enfermedad renal crónica
CBP	cirrosis biliar primaria	ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
CE	éster de colesterol	EWTOPIA 75	<i>Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older</i>
CETP	proteína de transferencia de ésteres de colesterol	FCS	síndrome de quilomicronemia familiar
c-HDL	colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad	FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
CIP	cardiopatía isquémica prematura	FED	enfermedad de ojo de pescado
CIRT	Reducción de la Inflamación Cardiovascular, estudio	FL	fosfolípidos
CL	colesterol libre	FOURIER	<i>Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk</i>
c-LDL	colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad	FvW	factor de von Willebrand
CLEAR	<i>Cholesterol Lowering via Bempedoic, an ACL-Inhibiting Regimen</i>	GalNac	<i>N-acetil-galactosamina</i>
		GalNac	<i>N-acetilgalactosamina triantenaria</i>

GWAS	<i>Genome-Wide Association Studies</i> , estudios de asociación del genoma completo	NASH	esteatohepatitis no alcohólica
HAS	hipertensión arterial sistémica	NLA	<i>National Lipid Association</i>
HDL	lipoproteínas de alta densidad	NLRP3	receptor de oligomerización de nucleótidos con dominio de pirina
HFHe	hipercolesterolemia familiar heterocigota	NPC1L1	proteína transportadora de colesterol similar a Niemann-Pick 1
HFHo	hipercolesterolemia familiar homocigota	PCRas	proteína C reactiva de alta sensibilidad
HL	lipasa hepática	PCS	síndrome de quilomicronemia primaria
HLFC	hiperlipidemia familiar combinada	PCSK9	proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A	PLG	plasminógeno
HR	<i>hazard ratio</i>	PPARα	receptor alfa del proliferador de peroxisomas
HTG	hipertrigliceridemia	RDN	nutricionista dietista registrado
IC95%	intervalo de confianza del 95%	RISC	complejo de silenciamiento inducido por ARN
IDL	lipoproteínas de densidad intermedia	RLP	partículas remanentes
IL	interleucina	RRR	reducción relativa del riesgo
IL-8	interleucina 8	RSV	rosuvastatina
IM	infarto de miocardio	SCF	síndrome de quilomicronemia familiar
IMC	índice de masa corporal	SHARP	<i>Study of Heart and Renal Protection</i>
IMPROVE-IT	<i>The Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial</i>	sirNA	ARN pequeño de interferencia, <i>small interfering RNA</i>
inh	inhibidores	sirNA PCSK9	ARN de interferencia contra PCSK9
iPCSK9	inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9	SMCI	<i>Statin Myalgia Clinic Index</i>
JELIS	<i>Japan EPA Lipid Intervention Study</i>	SMV	simvastatina
KIV	kringle IV	SNP	polimorfismos de un solo nucleótido
LCAT	lecitina-colesterol acil transferasa	SQM	síndrome de quilomicronemia multifactorial
LDL	lipoproteínas de baja densidad	SRB1	receptor scavenger B1
LDLR	receptor de lipoproteínas de baja densidad	TALEN	nucleasa similar a un activador de transcripción
LDLRAP1	proteína adaptadora del receptor de LDL 1	TAR	terapia antirretroviral
LE	lipasa endotelial	TFGe	tasa de filtrado glomerular estimada
LNP	partículas lipídicas nanoparticuladas	TG	triglicéridos
Lp(a)	lipoproteína(a)	TSH	hormona estimulante de la tiroides
LPL	lipasa lipoproteica, lipoproteína lipasa	Tx	tratamiento
LRP1	proteína 1 relacionada con el receptor de LDL	VCAM-1	molécula de adhesión celular vascular 1
MACE	eventos cardiovasculares adversos mayores	VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
MAFLD	<i>metabolism associated fatty liver disease</i>	VLDL	lipoproteínas de muy baja densidad
MCP-1	proteína atrayente de monocitos tipo 1	ZFN	nucleasa de dedo de zinc
MCT	triglicéridos de cadena media		
MEDPED	<i>Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths</i>		
NAFL	enfermedad del hígado graso no alcohólico		

Índice

<i>Prólogo</i>	IX
Carlos A. Aguilar Salinas	
<i>Capítulo 1</i>	
Metabolismo normal de lípidos y su relación con aterosclerosis	1
Linda Liliana Muñoz Hernández, Elizabeth Ramírez Cooremans y Alejandro Romero Zazueta	
<i>Capítulo 2</i>	
Abordaje inicial de las dislipidemias	13
Perla Alicia Carrillo González y Leobardo Sauque Reyna	
<i>Capítulo 3</i>	
Medición de los lípidos y las lipoproteínas en el laboratorio	33
José de Jesús Garduño García	
<i>Capítulo 4</i>	
Evaluación del riesgo cardiovascular	41
Nacu Aureo Caracas Portilla y Berenice Peña Aparicio	
<i>Capítulo 5</i>	
Evidencia genética, observacional y de ensayos clínicos de la asociación de los lípidos y las lipoproteínas en desenlaces cardiovasculares	51
Dante José López Mézquita, José Juan Ceballos Macías y Ramón Madriz Prado	

Capítulo 6

Diagnóstico y manejo de las dislipidemias primarias 65

Margarita Torres Tamayo y Ivette Cruz Bautista

Capítulo 7

Manejo de las dislipidemias secundarias 85

Daniel Elías López, Luis E. Simental Mendía y Eduardo Márquez Rodríguez

Capítulo 8

Tratamiento no farmacológico de las dislipidemias 105

Fabiola Mabel Del Razo Olvera

Capítulo 9

Tratamiento farmacológico de las dislipidemias con énfasis en terapias combinadas para alcanzar las metas 115

Héctor García Alcalá, Rafael Zubirán y Guillermo González Gálvez

Capítulo 10

Terapias emergentes en dislipidemias 145

Alfredo Adolfo Reza-Albarrán, Rafael Zubirán, Daniel Elías López y Roopa Mehta

Prólogo

Las dislipidemias son un factor de riesgo modificable para tener enfermedad cardiovascular. Por su prevalencia alta y la eficacia de los tratamientos existentes, deben considerarse una prioridad en la salud cardiovascular. Sin embargo, a pesar de su impacto, las dislipidemias permanecen como un tema poco conocido a profundidad por el público y entre muchos profesionistas de la salud; la desinformación es una de las barreras mayores para prevenir la enfermedad cardiovascular mediante su tratamiento.

El libro que tiene en sus manos es una herramienta accesible, didáctica y fundamentada cuyo objetivo es permitir a los lectores comprender las dislipidemias en toda su complejidad, desde los aspectos básicos hasta las recomendaciones prácticas. Diseñado bajo un enfoque basado en preguntas, esta obra no solo facilita la localización de información, sino que también promueve una experiencia de aprendizaje activa, permitiendo al lector formular sus propias dudas y encontrar respuestas claras y directas.

El formato seleccionado por los editores es un acierto, ya que las preguntas son el motor del aprendizaje. En la práctica clínica y la educación en salud, las dudas son el punto de partida para explorar, reflexionar y tomar decisiones. Al estructurar el contenido en torno a preguntas específicas, este libro simula un diálogo entre el lector y un experto, acercando conceptos médicos complejos al lenguaje cotidiano. La información se presenta en forma amigable, con el apoyo de una cantidad suficiente de tablas y figuras. Cada respuesta está respaldada por evidencia científica actualizada y presentada de manera que tanto los profesionales de la salud como el público general puedan comprenderla. Esto convierte al libro en una herramienta útil en la atención del paciente y su familia.

La pedagogía de este libro se basa en tres principios fundamentales: claridad, aplicabilidad y accesibilidad. Por ello

hemos adoptado un lenguaje sencillo y evitado el uso excesivo de términos técnicos. Más allá de informar, este texto tiene una misión educativa que trasciende las páginas: empoderar a los lectores para tomar decisiones informadas. La obra ayuda a la ruptura de mitos que interfieren con el tratamiento de las dislipidemias. Con respuestas fundamentadas en la evidencia, el lector podrá distinguir entre hechos y mitos, tomando decisiones basadas en información precisa.

A medida que avance en las páginas de este libro, descubrirá que entender las dislipidemias no solo es una cuestión de conocimiento médico, sino también un llamado a la acción. Cada pregunta, cada consejo práctico y cada dato compartido tiene como objetivo final ayudarle a diagnosticar o tratar estas condiciones con sustento en la evidencia.

La obra es una contribución del Grupo de trabajo sobre Dislipidemias de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, el cual está compuesto por expertos en el tema que, con entusiasmo y vínculos de amistad, dedican su tiempo libre para transferir sus conocimientos a los lectores. Otro producto del grupo es el *Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias*, publicado en la *Revista Mexicana de Endocrinología, Nutrición y Metabolismo* en 2024. Además, reúne a los centros mexicanos que participan en la Red de Clínicas de Lípidos de la Sociedad Europea de Aterosclerosis. Felicito a la Dra. Roopa Mehta y al Dr. Daniel Elías por haber encabezado la preparación del libro que tiene en su poder.

Bienvenido a este viaje de aprendizaje. Espero que encuentre en estas páginas no solo respuestas, sino también el empoderamiento para ser un motor de cambio en el tratamiento de las dislipidemias.

Carlos A. Aguilar Salinas

Director de Investigación

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

Expresidente de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología

Ciudad de México

Metabolismo normal de lípidos y su relación con aterosclerosis

Linda Liliana Muñoz Hernández, Elizabeth Ramírez Cooremans y Alejandro Romero Zazueta

¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS?

Los lípidos son biomoléculas esenciales en la fisiología humana. Desempeñan papeles cruciales en la estructura celular, el almacenamiento de energía y la señalización molecular. Entre los principales lípidos se encuentran: grasas, colesterol, fosfolípidos, esteroides y triglicéridos. Los triglicéridos son la principal forma de almacenamiento de energía en el organismo, compuestos por una molécula de glicerol unida a tres ácidos grasos. Se almacenan predominantemente en el tejido adiposo, donde pueden ser movilizados para generar energía cuando es necesario. Los fosfolípidos, por su parte, son componentes clave de las membranas celulares, contribuyen a la fluidez y estabilidad de estas, y regulan el paso de sustancias hacia y desde la célula, además de participar en la señalización celular¹.

El colesterol es otro lípido esencial, involucrado en múltiples funciones biológicas. Actúa como un componente estructural vital de las membranas celulares. Además, el colesterol es el precursor de las hormonas esteroideas, los ácidos biliares y la vitamina D, que son cruciales para mantener la homeostasis corporal y la salud en general. Debido a su naturaleza hidrofóbica, los lípidos como el colesterol y

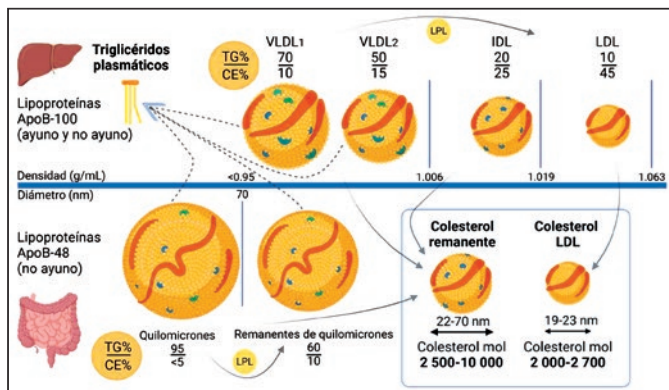


Figura 1. Densidad, tamaño y proporción de triglicéridos y colesterol en las lipoproteínas ricas en triglicéridos (modificada de Elías-López et al., 2024³). apoB: apolipoproteína B; CE: éster de colesterol; IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LPL: lipasa lipoproteica; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

los triglicéridos no se disuelven fácilmente en la sangre, lo que obliga a su transporte en el plasma asociado a apolipoproteínas (apo) para formar complejos llamados lipoproteínas. Las lipoproteínas son complejos esféricos que facilitan la movilización de estos lípidos a través del medio acuoso que es la sangre^{1,2}.

Las lipoproteínas son partículas complejas que varían en tamaño, densidad y composición lipídica. Se clasifican en quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la lipoproteína(a) (Lp(a)) (Fig. 1)¹⁻³. Los quilomicrones y las VLDL también se llaman lipoproteínas ricas en triglicéridos y el contenido de su colesterol se conoce como colesterol remanente.

Según su densidad, la cual depende de la proporción de lípidos y proteínas en su estructura, las lipoproteínas se clasifican como se muestra en la tabla 1.

El perfil lipídico convencional es una herramienta esencial en la evaluación del riesgo de enfermedad cardiovascular

Tabla 1. Clasificación de las lipoproteínas

Quilomicrones	Son las lipoproteínas más grandes y menos densas, compuestas en su mayoría por triglicéridos (aproximadamente 85%), con pequeñas cantidades de fosfolípidos, colesterol y proteínas (la principal es apoB-48) transportándolos desde el intestino hacia los tejidos periféricos después de la digestión y absorción de las grasas dietéticas
VLDL	Producidas principalmente en el hígado, contienen una alta proporción de triglicéridos (aproximadamente 50-60%), así como colesterol, fosfolípidos y apo (la principal es apoB-100), transportándolos a los tejidos periféricos. A medida que pierden triglicéridos, por hidrólisis de la lipasa lipoproteica, se convierten en IDL y estas en LDL
LDL	Tienen un diámetro de 18 a 25 nm, además de una alta proporción de colesterol (~50%), fosfolípidos y una molécula de apoB-100
Lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes	Partículas lipídicas derivadas del metabolismo de los quilomicrones y las VLDL, se encuentran compuestos principalmente por ésteres de colesterol y triglicéridos
Lp(a)	Es sintetizada en el hígado y es una partícula similar a LDL que contiene apoB-100 y una apo(a) unida por un enlace disulfuro. La apo(a) contiene unos dominios característicos, denominados <i>kringle</i> , que son similares a las repeticiones de <i>kringle</i> en el plasminógeno. La Lp(a) es el principal portador de fosfolípidos oxidados en las lipoproteínas, lo que también aumenta el riesgo de aterosclerosis. Además, se postula por su estructura que podría tener efectos proinflamatorios y protrombóticos
HDL	Están involucradas en el transporte reverso de colesterol. Recogen el exceso de colesterol de los tejidos periféricos y lo transportan al hígado para su eliminación. Este proceso ayuda a reducir el riesgo de acumulación de colesterol en las paredes arteriales y a disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares ⁴ . Las HDL tienen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, lo que contribuye a su efecto protector frente a la aterosclerosis ⁵ . Valores altos de HDL (> 80 mg/dl) se consideran un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis, ya que representan a partículas HDL disfuncionales ⁵

apo: apolipoproteína; IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína(a); VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

aterosclerótica y de pancreatitis. Este perfil incluye colesterol total (CT), triglicéridos, colesterol HDL (c-HDL) y colesterol LDL (c-LDL) (calculado mediante fórmulas o medido directamente). En adición, se puede calcular el colesterol no HDL (c-no HDL = CT – colesterol HDL), que representa la masa total de colesterol presente en las lipoproteínas que contienen apoB (VLDL, remanentes de VLDL, IDL, LDL y Lp[a]). También podemos calcular el colesterol remanente

(colesterol remanente = CT – colesterol HDL – colesterol LDL), que es el colesterol contenido en las partículas ricas en triglicéridos. En laboratorio especializado, se puede medir la apoB, que representa el número total de partículas aterogénicas⁶. La Lp(a) es otro componente que puede ser medido en un perfil lipídico ampliado. Esta lipoproteína se ha asociado a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y estenosis valvular aórtica, especialmente en individuos con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura y en sujetos con inadecuada respuesta al tratamiento con estatinas⁷. Los niveles de Lp(a) están determinados en gran medida genéticamente y se recomienda su medición una vez en la vida^{8,9}.

¿CUÁL ES EL METABOLISMO NORMAL DE LAS LIPOPROTEÍNAS QUE CONTIENEN APOB? (QUILOMICRONES, VLDL, IDL Y LDL)

La absorción de lípidos dietarios inicia en el intestino delgado, donde los ácidos grasos libres, monoacilglicéridos y colesterol se incorporan en micelas formadas por sales biliares. Las micelas permiten la solubilización de lípidos, facilitando su transporte hacia los enterocitos. Una vez en los enterocitos, los ácidos grasos se reesterifican para formar triglicéridos, mientras que el colesterol libre se esterifica por la enzima acil-coenzima A: colesterol aciltransferasa (ACAT). Los triglicéridos y el colesterol esterificado se ensamblan en quilomicrones junto con la apoB-48, que se sintetiza específicamente en el intestino. Estos quilomicrones inmaduros luego pasan al sistema linfático y finalmente al torrente sanguíneo, donde se maduran adquiriendo apoC-II y apoE de las HDL¹⁰. En la circulación, los quilomicrones son sometidos a lipólisis por la enzima lipasa lipoproteica (LPL). Esta enzima está localizada en el endotelio capilar y es activada por la apoC-II. Durante la lipólisis se liberan ácidos grasos y monoacilglicéridos que son utilizados por los tejidos periféricos para la producción de energía o almacenamiento. Los remanentes de quilomicrones, resultado del metabolismo de los quilomicrones, contienen menos

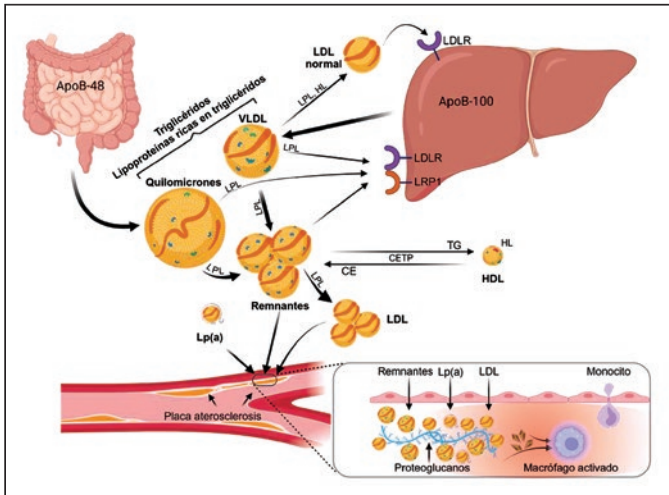


Figura 2. Metabolismo de las lipoproteínas que contienen apoB, su interacción con las HDL y riesgo de aterosclerosis (modificada de Elías-López et al., 2024¹¹).

apo: apolipoproteína; CE: éster de colesterol; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HL: lipasa hepática; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LDLR: receptor de LDL; Lp(a): lipoproteína(a); LPL: lipasa lipoproteica; LRP1: proteína 1 relacionada con el receptor de LDL; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; TG: triglicéridos.

triglicéridos y un mayor contenido de colesterol; son captados por el hígado mediante receptores específicos que reconocen la apoE (Figs. 1 y 2)^{2,3}.

Una vez en el hígado, los ácidos grasos provenientes de la dieta y aquellos sintetizados *de novo* se convierten en triglicéridos, que se ensamblan junto con colesterol, fosfolípidos y apoB-100 para formar VLDL, que se secretan al torrente sanguíneo (Fig. 2). Durante este proceso, las VLDL también adquieren apoC-II y apoE de las HDL, lo que facilita su reconocimiento y metabolismo en los tejidos periféricos. Las VLDL desempeñan un papel crucial en el transporte de triglicéridos endógenos desde el hígado hacia los tejidos periféricos, donde se utilizan para la producción de energía y la síntesis de otros lípidos necesarios para el funcionamiento del organismo^{10,11}. A medida que las VLDL circulan, la LPL y la lipasa hepática (HL) las convierten

en IDL y luego LDL (Figs. 1 y 2). La lipólisis incrementa la proporción de colesterol en las LDL, que se convierten en la principal lipoproteína transportadora de colesterol hacia los tejidos periféricos, donde el colesterol libre se utiliza para la biosíntesis de membranas celulares, hormonas esteroideas y para su almacenamiento en forma de ésteres de colesterol (EC)¹².

Las IDL y LDL son captadas por el hígado a través de receptores LDL que reconocen la apoE y la apoB-100. La captura eficiente de LDL por el hígado es fundamental para el control de los niveles de colesterol en el plasma (Fig. 2)³. La enzima PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9) influye en la cantidad de receptores de LDL disponibles en la superficie de los hepatocitos. Se encuentra en la circulación e interactúa con los receptores de LDL en los hepatocitos y, al hacerlo, previene la reutilización del receptor de LDL^{13,14}.

La regulación negativa del receptor de LDL es necesaria para mantener el equilibrio del colesterol en sangre. Un exceso de colesterol LDL y colesterol remanente en la sangre puede ser oxidado y captado por macrófagos, contribuyendo a la formación de células espumosas y al desarrollo de aterosclerosis (Fig. 2)¹¹.

En conclusión, los procesos involucrados en la absorción y el metabolismo de lípidos son fundamentales para el mantenimiento del equilibrio lipídico y la prevención de enfermedades metabólicas y vasculares.

¿CUÁL ES EL METABOLISMO NORMAL DE LAS LIPOPROTEÍNAS QUE CONTIENEN APOA? (HDL)

El colesterol HDL maduro contiene un 45-55% de proteínas, un 26-32% de fosfolípidos, un 15-20% de EC, un 3-5% de colesterol libre y un 5% de triglicéridos¹⁵. Entre las proteínas predominantes son la apoA-I (70%) y la apoA-II (15-20%); la primera juega un papel importante en la estructura y función de las HDL. La presencia de enzimas antioxidantes en las HDL, como la paraoxonasa, previene la oxidación de las moléculas LDL. Las moléculas HDL estimulan la síntesis de óxido nítrico, disminuyendo la disfunción endotelial, además

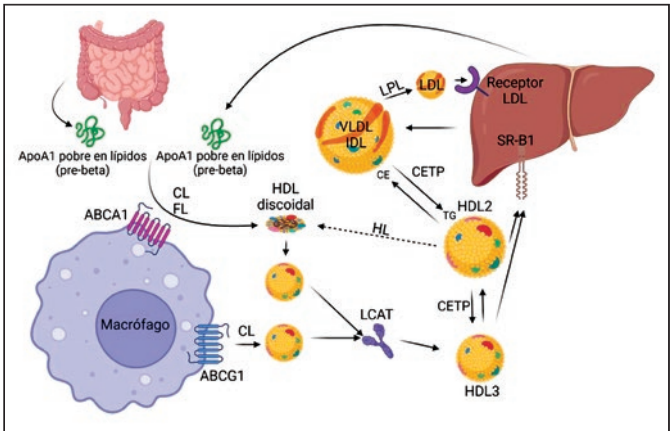


Figura 3. Síntesis y catabolismo de partículas HDL (figura original cortesía de Daniel Elías López). ABCA1: transportador en cassette fijador de ATP A1; ABCG1: transportador en cassette fijador de ATP G1; apo: apolipoproteína; CE: colesterol esterificado; CETP: proteína de transferencia de ésteres de colesterol; CL: colesterol libre; FL: fosfolípidos; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HL: lipasa hepática; LCAT: lecitina-colesterol aciltransferasa; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LPL: lipasa lipoproteica; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

de inhibir la expresión de moléculas de adhesión proinflamatorias, confiriéndole propiedades antiinflamatorias¹⁵.

En la figura 3 se describe la síntesis y catabolismo de las moléculas de HDL. El ciclo de vida de las moléculas HDL es de cuatro a cinco días.

SÍNTESIS DE HDL

La apoA-I se secreta en el hígado y en el intestino, como una estructura discoide desprovista de lípidos (estructura pre-β). A través del transportador transmembrana ABCA1 (transportador en cassette fijador de ATP A1) adquiere fosfolípidos (FL) y colesterol libre (CL) y su forma se torna más esférica. Por medio de la enzima lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT) se esterifica el colesterol, adquiriendo su forma madura. El transportador transmembrana ABCG1

(transportador en cassette fijador de ATP G1) tiene preferencia por transportar el colesterol a las moléculas HDL maduras (Fig. 3). Las partículas HDL maduras pueden ser removidas de la circulación en el hígado a través del receptor *scavenger* B1 (SRB1). Las HDL3 maduras pueden tomar otra vía e interactuar con las lipoproteínas ricas en triglicéridos. La proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) en la circulación intercambia el colesterol de las HDL por triglicéridos de las VLDL, permitiendo la recaptura de colesterol (en forma de IDL o LDL que surgen de este paso) por el hígado a través de receptor de LDL. La LH y la lipasa endotelial (LE) catalizan la hidrólisis de triglicéridos y fosfolípidos de las HDL, (HDL2 más grandes y ricas en triglicéridos) dando como resultado moléculas HDL pequeñas (pre- β) desprovistas de lípidos (Fig. 3). Las moléculas pre- β pueden reiniciar el mismo proceso de captura de colesterol a partir de ABCA1 o se filtran en el glomérulo, se unen con la cubulina y sufren degradación de la apoA-I^{1,15,16}.

¿CUÁLES SON LAS PRINCIPALES LIPOPROTEÍNAS ATEROGÉNICAS Y CÓMO ACTÚAN EN EL DESARROLLO DE LA ATEROSCLEROSIS? (COLESTEROL LDL, COLESTEROL REMANENTE Y LP[A])

- Colesterol LDL. El colesterol LDL es el blanco terapéutico para la prevención de eventos cardiovasculares. Las partículas LDL son heterogéneas con respecto a tamaño, composición y estructura; cada una contiene una molécula de apoB-100 (Fig. 1). Tienen aterogenidad en diversos grados, siendo las moléculas LDL pequeñas y densas las más aterogénicas, dado que permanecen más tiempo en el plasma por su menor afinidad al receptor de LDL, penetran más fácilmente la pared arterial y tienen mayor susceptibilidad a la oxidación de sus fosfolípidos y ésteres de colesterol. Las partículas LDL oxidadas desencadenan una respuesta inflamatoria activando las células endoteliales,

incrementando moléculas de adhesión y citocinas que reclutan los macrófagos hacia la pared arterial, dando lugar a células espumosas ricas en colesterol y aterogénesis (Fig. 2)¹⁷.

- Colesterol remanente. El término colesterol remanente se utiliza para describir el contenido de colesterol de las lipoproteínas ricas en triglicéridos después de que sufren hidrólisis (Fig. 1)^{3,18}.

Los quilomicrones (que provienen del intestino y que contienen apoB-48) y las partículas VLDL (que provienen del hígado y contienen apoB-1000) se hidrolizan por medio de la lipasa lipoproteica, reduciendo el contenido de triglicéridos y formando remanentes de quilomicrones y de VLDL respectivamente. Ambos son conocidos como remanentes de lipoproteínas ricas en triglicéridos. El colesterol contenido en ellas se denomina colesterol remanente³.

El colesterol remanente, al igual que el colesterol LDL, penetra el endotelio, ocasionando disfunción endotelial, resultando en producción de citocinas proinflamatorias, reclutamiento de macrófagos, fagocitosis de colesterol y formación de células espumosas (primordio de la placa de aterosclerosis) (Fig. 2)¹¹. El colesterol remanente puede ser medido directamente o calculado con la fórmula explicada arriba.

- Lp(a). La Lp(a) se determina genéticamente y se considera un factor de riesgo independiente por eventos ateroscleróticos, incluyendo estenosis aórtica. Consiste en una partícula LDL modificada que tiene una apo(a) unida a la apoB-100 mediante un enlace disulfuro¹. La Lp(a) se oxida más fácilmente que el LDL, lo cual incrementa su captación por los macrófagos, por lo que se acumula en la pared arterial. Los fosfolípidos oxidados contenidos en Lp(a) pueden ser reconocidos por el sistema inmunitario innato, generando inflamación y, con el tiempo, calcificación, lo cual es importante para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Fig. 2)^{19,20}.

Tabla 2. Pasos involucrados en el proceso de formación y rotura de la placa de aterosclerosis

Lesión inicial	Es causada por el depósito de partículas de colesterol LDL (también colesterol remanente y Lp(a)) en el endotelio, que sufre una oxidación progresiva. Esto genera que se expresen moléculas de adhesión como VCAM-1, p-selectina y quimiocinas como MCP-1 e IL-8. A su vez, esto genera una diapédesis de monocitos al endotelio que se transforman en macrófagos proaterogénicos
Formación de la placa fibrosa	Las células del músculo liso estabilizan esta placa fibrosa, aumentando la adhesión de plaquetas y fibrina en el endotelio, a su vez que aumenta la neovascularización de estas placas fibrosas
Rotura de la placa	Proteasas propias de las células espumosas desestabilizan la placa, generando una rotura progresiva o inmediata, liberando moléculas como colágeno, elastina generando un evento trombótico en el vaso

colesterol LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; IL-8: interleucina 8; MCP-1: proteína atrayente de monocitos tipo 1; VCAM-1: molécula de adhesión celular vascular 1.

¿CÓMO SE DESARROLLA LA ATEROSCLEROSIS? (BIOLOGÍA DE LA ATEROSCLEROSIS [NUEVAS TEORÍAS], EL PAPEL DE LIPOPROTEÍNAS E INFLAMACIÓN)

La evidencia de la participación de las lipoproteínas que contienen apoB (apoB-48 y apoB-100) en la aterosclerosis es inequívoca; está respaldada por estudios epidemiológicos y genéticos que confirman la asociación de concentraciones altas del colesterol LDL, colesterol remanente y Lp(a) con el riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos (Fig. 2). El colesterol modificado de las lipoproteínas que contienen apoB promueven inflamación. La inflamación de bajo grado promueve la formación, progresión y ruptura de la placa de aterosclerosis generando el vínculo entre las lipoproteínas y la inflamación en la aterogénesis. Las citocinas que se liberan activan a las células del músculo liso arterial y los macrófagos, generando un ambiente prooxidante, proinflamatorio y proaterogénico²¹.

Por otro lado, en la íntima de las arterias se reclutan monocitos y otras células inflamatorias que activan el endotelio

Tabla 3. Teorías de la aterosclerosis

Teorías del pasado	Teorías del presente
La aterosclerosis afecta predominantemente a los hombres	La aterosclerosis puede afectar a mujeres, personas jóvenes y personas que pertenecen a ciertos grupos étnicos
La aterosclerosis es más común en países desarrollados	La carga de aterosclerosis es más significativa en los países en desarrollo
La aterosclerosis es una enfermedad que resulta del almacenamiento de lípidos anormal	La aterogénesis resulta de la vinculación entre la inflamación y otros factores del riesgo
El colesterol HDL es un factor protector contra la aterosclerosis	Las partículas ricas en triglicéridos participan en la aterosclerosis
La aterosclerosis no se puede «revertir»	Existe la posibilidad que la aterosclerosis se pueda «revertir» con cambios en el estilo de vida y medicamentos que modulan el proceso

colesterol HDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad.

para que exprese moléculas de adhesión que capturan a los monocitos. Después de que los monocitos entran a la íntima se convierten en macrófagos que expresan receptores SRB1 y capturan a las LDL oxidadas. Importante en el ambiente inflamatorio de la íntima del que hemos hablado, se promueve un ambiente aislado de antioxidantes plasmáticos. En el proceso de aterogénesis las HDL juegan un papel importante.

Los pasos involucrados en el proceso de formación y rotura de la placa de aterosclerosis se muestra en tabla 2.

Las nuevas teorías de aterosclerosis se revisan en la tabla 3²¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feingold KR. Lipid and lipoprotein metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2022;51(3):437-58.
2. Kwiterovich PO. Lipoprotein metabolism and cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol.* 2023;34(4):300-11.
3. Elías-López D, Doi T, Nordestgaard BG, Kobylecki CJ. Remnant cholesterol and low-grade inflammation jointly in atherosclerotic cardiovascular disease: implications for clinical trials. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2024;27(2):125-35.
4. Smith JA, Wang X, Chen Q. High-density lipoprotein and atherosclerosis: the protective role of HDL. *Circ Res.* 2022;130(5):684-99.

- Razavi AC, Jain V, Grandhi GR, Patel P, Karagiannis A, Patel N, et al. Does elevated high-density lipoprotein cholesterol protect against cardiovascular disease? *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(2):321-32.
- Cole J, Zubirán R, Wolska A, Ishwarlal J, Remaley AT. Use of apolipoprotein B in the era of precision medicine: time for a paradigm change? *J Clin Med.* 2023(17):5737.
- Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* 2022;43(39):3925.
- Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, Mora S, Remaley AT, Ros E, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Atherosclerosis.* 2020;294:46-61.
- Nordestgaard BG, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, Borén J, et al. for the European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). Joint Consensus Initiative Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(4):496-517.
- Cao G, Tzeng CH, Smith AM. Recent advances in lipid absorption and transport. *Nutr Rev.* 2023;81(1):16-34.
- Elías-López D, Wadström BN, Vedel-Krogh S, Kobylecki CJ, Nordestgaard BG. Impact of remnant cholesterol on cardiovascular risk in diabetes. *Curr Diab Rep.* 2024;24(12):290-300.
- Zhang L, Li Y, Li Y. Mechanisms of lipoprotein metabolism and cardiovascular diseases. *J Lipid Res.* 2024;65(2):180-98.
- Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK. Impact of lipid-lowering therapy on cardiovascular outcomes: evidence from clinical trials. *Lancet.* 2022;400(10356):780-92.
- Shapiro MD, Tavori H, Fazio S. PCSK9: from basic science discoveries to clinical trials. *Circ Res.* 2018;122(10):1420-38.
- Morvaridzadeh M, Zoubdane N, Jeshmati J, Alami M, Berrougui H, Khalil A. High-density lipoprotein metabolism and function in cardiovascular diseases: what about aging and diet effects? *Nutrients.* 2024;16(653):1-27.
- Ahumada-Ayala M. Metabolismo de lípidos. En: Roque-Soto Y, Aldrete Velasco J, editores. *Lípidos y aterosclerosis.* Ciudad de México: Editorial Alfil; 2023. pp. 15-27.
- Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2020;41:2313-30.
- Stürzebecher PE, Katzmann JL, Laufs U. What is 'remnant cholesterol'? *Eur Heart J.* 2023;44:1446-8.
- Mach F, Baccara-Dinet M, Ezhov M. Lipoprotein(a) and cardiovascular risk: a comprehensive review. *Atherosclerosis.* 2021;321:50-65.
- Akyol O, Yang CY, Woodside DG, Chiang HH, Chen CH, Gott AM. Comparative analysis of the atherogenic lipoproteins L5 and Lp(a) in atherosclerotic cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2024;26:317-29.
- Libby P. The changing nature of atherosclerosis: what we thought we knew, what we think we know, and what we have to learn. *Eur Heart J.* 2021;42(47):4781-2. Steinberg D. In celebration of the 100th anniversary of the lipid hypothesis of atherosclerosis. *J Lipid Res.* 2013;54:2946-9.

Abordaje inicial de las dislipidemias

Perla Alicia Carrillo González y Leobardo Sauque Reyna

¿CUÁL ES LA EPIDEMIOLOGÍA DE LAS DISLIPIDEMIAS EN MÉXICO?

La prevalencia de dislipidemias en México es considerablemente alta¹.

- La prevalencia general es del 37%.
- La hipertrigliceridemia afecta al 50% de la población.
- El colesterol HDL bajo se encuentra entre el 50-60%.
- La hipercolesterolemia (colesterol > 200 mg/dl) afecta al 43% de los adultos.
- Solo el 9% de la población sabe que padece dislipidemia, el 28% lo reconoce, y de los que reciben tratamiento, el 50% se adhiere a él y solo el 30% alcanza las metas terapéuticas².
- La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2022 muestra una prevalencia de hipercolesterolemia del 31% en la población general y del 5% en población con enfermedad cardiovascular.
- No obstante, comparado con la ENSANUT 2012, los resultados muestran una reducción en las pruebas de detección de dislipidemias, 25.1% en 2012 vs 9% en 2022, indicando una baja tasa de detección³.

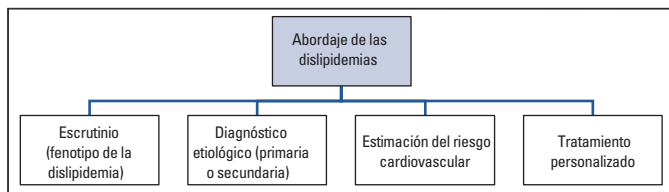


Figura 1. Abordaje de las dislipidemias.

¿CUÁL ES EL ABORDAJE DE UNA DISLIPIDEMIA SEGÚN LAS GUÍAS INTERNACIONALES?

El abordaje y tratamiento de las dislipidemias ganó relevancia en la comunidad médica después de los resultados de estudios controlados con estatinas que mostraron un beneficio claro en la reducción del riesgo cardiovascular⁴. Es importante tener una estrategia sistemática en el abordaje de una dislipidemia, que consiste en los pasos que se muestran en la figura 1.

- Se recomienda el escrutinio de adultos mayores de 40 años en hombres y mayores de 50 en mujeres.
- Se deben medir colesterol (c) total, triglicéridos (TG), colesterol-HDL, colesterol-LDL, cálculo de colesterol no HDL (colesterol-no HDL)⁵ y de lipoproteína(a).
- El proceso incluye:
 - Escrutinio: identificar el fenotipo de la dislipidemia.
 - Diagnóstico etiológico: descartar causas secundarias y definir si es primaria o secundaria (Tablas 1 y 2).
 - Estimación del riesgo cardiovascular.
 - Tratamiento personalizado: enfocado principalmente en reducir colesterol-LDL, con metas que varían según el riesgo cardiovascular del paciente.
- La toma de muestra puede realizarse en cualquier momento del día, en condiciones habituales, sin importar el tiempo de ayuno. El perfil de lípidos más costo-eficiente consiste en la medición de colesterol total, TG y colesterol-HDL, seguido por el cálculo del colesterol-LDL y colesterol-no HDL⁵. Además, se recomienda medir la lipoproteína(a) (Lp[a]) al menos una vez en la

Tabla 1. Causas de dislipidemias primarias por fenotipo

Hipertrigliceridemia	Hipercolesterolemia	Hiperlipidemia mixta	colesterol-HDL bajo
Deficiencia de LPL	Hipercolesterolemia familiar	Hiperlipidemia familiar combinada	Hipoalfalipoproteinemia familiar
Deficiencia de apoC-II	Hipercolesterolemia poligénica	Disbetalipoproteinemia	Mutaciones de apoA-I
Hipertrigliceridemia familiar	Sitosterolemia		Deficiencia de LCAT
Hiperlipidemia familiar combinada	Hiperlipidemia familiar combinada		Deficiencia de ABCA1

ABCA1: transportador en *cassette* fijador de ATP A1; colesterol-HDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad; LCAT: lecitina-colesterol acil transferasa; LPL: lipasa lipoproteica.

Adaptada de Melmed et al., 2021⁵.

Tabla 2. Causas de dislipidemias secundarias

	↑ Triglicéridos	↑ colesterol-LDL
Diabetes tipo 2, síndrome metabólico, obesidad	✓	
VIH	✓	✓
Enfermedad renal crónica	✓	
Enfermedad colestásica del hígado, colangitis biliar primaria, ictericia obstructiva		✓
Síndrome nefrótico	✓	✓
Hipotiroidismo		✓
Alcohol	✓	
Diuréticos tiazidas	✓	
Estrógenos	✓	
Betabloqueadores	✓	
Glucocorticoides	✓	
Antirretrovirales	✓	✓

colesterol-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad.

Adaptada de Yanai et al., 2021⁶.

vida. En centros especializados, se puede agregar la medición de la apolipoproteína B (apoB), que representa todas las partículas aterogénicas.

- Para el cálculo del riesgo, la única calculadora que cuenta con calibración para nuestra población es Globorisk. No

obstante, las calculadoras de riesgo cardiovascular infraestiman el riesgo en algunos grupos de personas. Por eso no se recomienda el cálculo de riesgo en personas en prevención secundaria, o personas que viven con diabetes, hiperlipidemias primarias aterogénicas, condiciones inflamatorias crónicas y enfermedad renal crónica; todas ellas se consideran de alto riesgo cardiovascular. Además, las calculadoras habitualmente no incluyen a personas adultas mayores y personas menores de 40 años.

- Después de establecer el diagnóstico etiológico debemos estratificar el riesgo cardiovascular. Se identifican cuatro estratos de riesgo cardiovascular según las guías *European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS)* 2019 (Tabla 3)⁸. Además, existen factores moduladores que deben de considerarse en la estimación del riesgo cardiovascular (Tabla 4). Si un paciente tiene alguno de estos factores se sube a la siguiente categoría de riesgo.
- El objetivo principal del tratamiento de la dislipidemia es la reducción de los niveles de colesterol-LDL⁹. Por cada categoría de riesgo se establece una meta de colesterol-LDL (Tabla 3). Se han propuesto otros indicadores complementarios al colesterol-LDL: el colesterol-no HDL y la apoB (Tabla 3). El colesterol-no HDL permite la estimación de la cantidad de colesterol transportado en las lipoproteínas que contienen la apoB. No requiere del ayuno previo para su estimación y se recomienda considerarlo en particular en individuos con HTG (p. ej., síndrome metabólico, diabetes, obesidad y enfermedad renal crónica)¹⁰. La apoB toma en cuenta el número total de partículas aterogénicas, por lo que se considera una meta adicional, sobre todo en pacientes en alto y muy alto riesgo cardiovascular.

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LAS DISLIPIDEMIAS

Se recomienda como primer paso en todos los pacientes con dislipidemias un estilo de vida saludable que incluye una

Tabla 3. Categorías de riesgo cardiovascular y metas de tratamiento para el colesterol-LDL según el riesgo estimado

Grupo de riesgo	Característica	Meta de colesterol-LDL
Riesgo muy alto	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con enfermedad cardiovascular documentada por clínica o por imagen. Incluye un infarto de miocardio, angina inestable, angina estable, revascularización coronaria, infarto cerebral, ataque isquémico transitorio y enfermedad vascular periférica. Por imagen, se define con la existencia de dos o más arterias coronarias con placas que causan una estenosis mayor al 50% o una placa carotídea obstructiva - Pacientes con diabetes y complicaciones microvasculares o macrovasculares - Pacientes con diabetes con tres o más factores de riesgo - Pacientes con diabetes tipo 1 con más de 20 años de enfermedad - Enfermedad renal grave (tasa de filtrado glomerular estimada < 30 ml/min/1.73 m²) - Pacientes con hipercolesterolemia familiar que tengan al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional 	<p>Reducción del colesterol-LDL \geq 50% respecto al valor basal y un objetivo de colesterol-LDL < 55 mg/dl. Personas que sufran un segundo evento vascular en los 2 años siguientes durante el tratamiento con estatinas a la dosis máxima tolerada, se considera un objetivo de LDL < 40 mg/dl</p> <ul style="list-style-type: none"> - colesterol-no HDL: < 85 mg/dl - apoB: < 65 mg/dl
Riesgo alto	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes en prevención primaria que tengan hiperlipidemias primarias o que tengan concentraciones de colesterol > 310 mg/dl o colesterol-LDL > 190 mg/dl - Pacientes con hipercolesterolemia familiar sin otro factor de riesgo - Pacientes con diabetes sin complicaciones crónicas, que tengan 10 o más años de exposición o que tengan al menos un factor de riesgo adicional - Pacientes con enfermedad renal moderada (tasa de filtrado glomerular estimada 30-59 ml/min/1.73 m²) 	<ul style="list-style-type: none"> - Reducción del colesterol-LDL \geq 50% del valor basal y un objetivo de colesterol-LDL < 70 mg/dl - colesterol-no HDL < 100 mg/dl - apoB < 80 mg/dl
Riesgo intermedio	<ul style="list-style-type: none"> - Personas con diabetes tipo 1 menores de 35 años - Pacientes con diabetes tipo 2 menores de 50 años con menos de 10 años de exposición, sin otro factor de riesgo cardiovascular 	<p>El objetivo de colesterol-LDL < 100 mg/dl</p> <ul style="list-style-type: none"> - colesterol-no HDL < 130 mg/dl - apoB < 100 mg/dl
Riesgo bajo	Sin factores de riesgo cardiovascular	El objetivo de colesterol-LDL < 116 mg/dl

apoB: apolipoproteína B; colesterol-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; colesterol-no HDL: colesterol no HDL.

Adaptada de Mach et al., 2020⁸.

Tabla 4. Principales condiciones clínicas que modulan la estimación del riesgo cardiovascular

Enfermedades reumatológicas, por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado, espondilitis anquilosante
Infección por virus de inmunodeficiencia humana
Lipoproteína (a) > 50 mg/dl
Score de calcio coronario > 100 UA
Apnea obstructiva del sueño
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Síndrome nefrótico/albuminuria
Enfermedades psiquiátricas
Hígado graso no alcohólico
Fibrilación auricular
Hipertrofia ventricular izquierda

Adaptada de Mach et al., 2020⁹.

dieta adecuada (sin grasas trans, bajas en grasas saturadas, con 20-40 g de fibra) y realizar ejercicio físico (150 minutos/semana)⁸. Además, algunas guías enfatizan minimizar la ingesta de carnes procesadas, carbohidratos refinados y bebidas endulzadas para mejorar los niveles de lípidos, y así reducir el riesgo¹¹. Si con estas medidas no se consigue lograr las metas de colesterol-LDL se recomienda iniciar manejo farmacológico⁹. Las estatinas son el tratamiento estándar para controlar los niveles de colesterol-LDL⁴.

¿CUÁL ES EL ABORDAJE DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA AISLADA?

Cuando en la práctica clínica estamos ante un paciente con el fenotipo de hipercolesterolemia aislada (colesterol total > 200 mg/dl y niveles de TG < 150 mg/dl), el siguiente paso es identificar la etiología de esta hiperlipidemia. En la figura 2 se

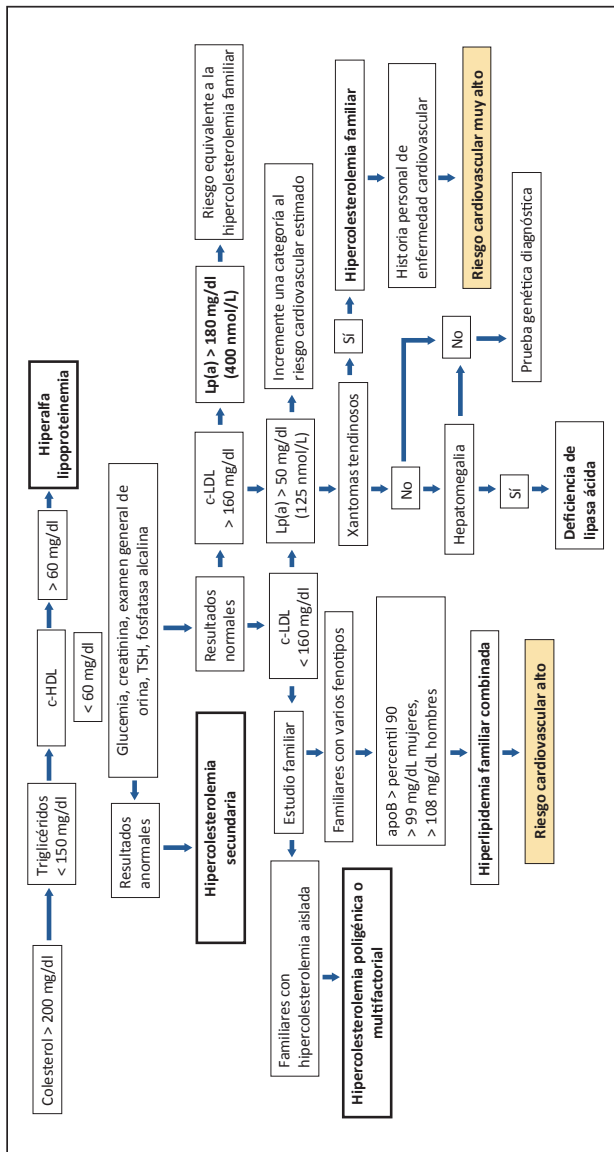


Figura 2. Algoritmo para el abordaje de la hipercolesterolemia aislada. apoB: apolipoproteína B; colesterol-HDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad; colesterol-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína (a); TSH: hormona estimulante de la tiroides.

muestra un algoritmo para orientar al profesional de la salud en la identificación de la causa, usando las herramientas clínicas disponibles¹. Inicialmente se recomienda solicitar pruebas de laboratorio para identificar causas secundarias de hipercolesterolemia aislada: perfil tiroideo, glucemia en ayuno, hemoglobina glucosilada, creatinina sérica, examen general de orina (proteinuria) y pruebas de función hepática. Si se descarta una causa secundaria (resultados normales), el siguiente paso es evaluar el valor del colesterol-LDL. Aquí el algoritmo lo estratifica acorde a un valor de colesterol-LDL < 160 o > 160 mg/dl.

- Si el valor es menor a 160 mg/dl, entre las causas primarias se debe considerar la hipercolesterolemia poligénica o multifactorial o la hiperlipidemia familiar combinada (hiperlipidemia primaria aterogénica).
- Si el nivel de colesterol-LDL es > 160 mg/dl se debe buscar la posibilidad de hipercolesterolemia familiar, una hiperlipidemia primaria aterogénica.

Además, se sugiere la medición de Lp(a), ya que esta lipoproteína aterogénica en niveles elevados contribuye como factor de riesgo adicional. Si es > 50 mg/dl (125 nmol/L), se reestratifica el riesgo cardiovascular a una categoría superior. Si es > 180 mg/dl (300 nmol/L), se considera equivalente al riesgo de hipercolesterolemia familiar.

Una vez que se ha identificado la etiología, se sugiere la búsqueda de factores y condiciones asociados a mayor riesgo cardiovascular (p. ej., diabetes, hipertensión, obesidad y tabaquismo) para integrar al paciente en una de las cuatro categorías de riesgo cardiovascular⁸: muy alto, alto, intermedio y bajo (Tabla 3). Recordar que se puede reestratificar el riesgo si el paciente además presenta alguno de los factores moduladores del riesgo (Tabla 4).

Puntos clave en el manejo de hipercolesterolemia aislada

El enfoque es reducir el colesterol-LDL para reducir el riesgo cardiovascular. Por cada reducción de 40 mg/dl en el colesterol-LDL hay una reducción del riesgo relativo del 20% en la incidencia de eventos cardiovasculares ateroscleróticos^{12,13}.

Tabla 5. Componentes de la prevención cardiovascular

1. Dieta baja en grasa saturada y colesterol (se recomienda que las grasas saturadas representen menos del 7% de las calorías totales y una ingesta de colesterol dietario menor a 200 mg al día), abundante en verduras, frutas, cereales integrales, legumbres, pescado y aceites vegetales
2. Actividad física aeróbica, al menos 4 veces a la semana, con una duración por sesión de al menos 40 minutos. Se recomienda actividad física de intensidad moderada a vigorosa
3. Seis a ocho horas de sueño de buena calidad
4. Suspender el consumo de tabaco
5. Alcanzar y mantener un peso cercano al ideal. Lograr una reducción de al menos el 5% tiene impacto benéfico
6. Adecuado control de la presión arterial, glucemia, lípidos y lipoproteínas
7. Tratamiento farmacológico con hipolipemiantes con evidencia demostrada en la reducción del riesgo cardiovascular

Tabla 6. Fármacos para la hipercolesterolemia disponibles en México

Nombre genérico	Rango de dosis
Estatinas	
Rosuvastatina	10-40 mg/d (intensidad alta \geq 20 mg/d)
Atorvastatina	10-80 mg/d (intensidad alta \geq 40 mg/d)
Simvastatina	10-40 mg/d
Pravastatina	10-80 mg/d
Pitavastatina	2 y 4 mg/d
Inhibidores de la absorción intestinal de colesterol	
Ezetimiba	10 mg/d
Anticuerpos monoclonales contra PCSK9	
Evolocumab	140 mg cada 2 semanas
siRNA PCSK9	
Inclisirán	284 mg por dosis

siRNA PCSK9: ARN de interferencia contra PCSK9; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina 9.

El tratamiento de la hipercolesterolemia aislada consiste en cambios en el estilo de vida, manejo de las causas secundarias, control de factores de riesgo cardiovascular incluyendo comorbilidades y uso de fármacos para reducir el colesterol-LDL¹⁴. La tabla 5 muestra los siete componentes de la

prevención cardiovascular recomendado por la Asociación Americana del Corazón (AHA)¹¹.

En cuanto al tratamiento farmacológico, la tabla 6 muestra los medicamentos para la hipercolesterolemia disponibles en México. De estos, se considera a las estatinas como el tratamiento de primera elección para disminuir la concentración plasmática de colesterol-LDL. El tratamiento debe ser iniciado con la dosis de estatina que permita alcanzar el objetivo terapéutico de colesterol-LDL acorde con la estratificación de riesgo cardiovascular y la meta correspondiente (Tabla 3). La intensidad del tratamiento depende de la magnitud o categoría del riesgo cardiovascular para cada paciente en particular. Las estatinas de alta intensidad incluyen a la atorvastatina en dosis ≥ 40 mg/d y rosuvastatina en dosis ≥ 20 mg/d para disminuir el colesterol-LDL en más del 50%.

Las estatinas son seguras. Se recomienda tener una medición de creatina fosfocinasa y enzimas hepáticas al inicio de la estatina y después de seis semanas. No se recomienda una medición subsecuente a menos que existan síntomas que lo justifiquen.

Cuando no se alcanza el objetivo terapéutico con la dosis máxima tolerada de estatina por al menos seis semanas, se recomienda la adición de un segundo hipolipemiante (Fig. 2). La primera opción es la ezetimiba, la cual interfiere con la absorción de colesterol en el intestino. Es un fármaco con un perfil de seguridad bueno. Su combinación con estatina resulta en una reducción adicional de 20% de colesterol-LDL y ha mostrado beneficio en reducir eventos cardiovasculares en poblaciones de alto riesgo¹⁵.

Si después de añadir ezetimiba no se logra el objetivo terapéutico se recomienda la adición de un anticuerpo monoclonal contra la enzima proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9). Su inclusión en el tratamiento resulta en una disminución del 60% del colesterol-LDL sobre el valor basal y un decremento del 25% en la concentración de la Lp(a) con impacto benéfico en la incidencia de desenlaces cardiovasculares¹⁶. Se administra por vía subcutánea cada 15 días. También deben considerarse en los pacientes con intolerancia a estatinas por la baja incidencia de miopatía¹⁷. Otra opción es el inclisiran, una terapia basada en ARN que suprime la síntesis de PCSK9 en el

hígado. La administración es subcutánea (dosis inicial, luego a los tres meses y dosis de mantenimiento cada seis meses) con eficacia similar a la de los anticuerpos contra PCSK9 y con un buen perfil de seguridad^{18,19}. Esta opción resulta muy atractiva en la práctica clínica, ya que su administración es semestral, mejorando la adherencia.

¿CUÁL ES EL ABORDAJE DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA AISLADA?

La HTG se define como niveles de TG séricos en ayunas > 150 mg/dl. Los niveles de TG de 175 a 499 mg/dl se consideran HTG moderada y se asocian con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, mientras que los niveles muy elevados (TG en ayunas \geq 500 mg/dl) se consideran HTG grave y se asocian principalmente con riesgo de pancreatitis^{11,20}.

El primer paso en el abordaje de una HTG aislada es definir la etiología. Por eso se recomienda medir los siguientes parámetros: glucosa, creatinina, hormona estimulante de la tiroides (TSH), pruebas de función hepática y examen general de orina (proteinuria). Además, se debe valorar el uso de medicamentos que elevan los TG (esteroides, estrógenos, antirretrovirales, etc.) y el consumo de alcohol (Fig. 3). Entre las causas primarias se encuentran el síndrome de quilomicronemia familiar, síndrome de quilomicronemia multifactorial, HTG familiar e hiperlipidemia familiar combinada (Tabla 1). Las causas secundarias de HTG aislada se muestran en la tabla 2.

El abordaje de quilomicronemia familiar (enfermedad monogénica rara caracterizada por HTG grave, TG > 1,000 mg/dl y pancreatitis recurrente desde la niñez) se enfoca en prevenir episodios de pancreatitis. La dieta recomendada de por vida es baja en grasas (<15-20 g/día) con adecuada suplementación de vitaminas liposolubles y ácidos grasos esenciales. El tratamiento farmacológico, como los fibratos y ácidos grasos omega 3, no es efectivo en estos pacientes. El volanesorsen es un oligonucleótido antisentido que inhibe la síntesis de la apoC-III (inhibidor de la actividad de la lipasa lipoproteica [LPL], enzima clave de la depuración de TG). Este fármaco

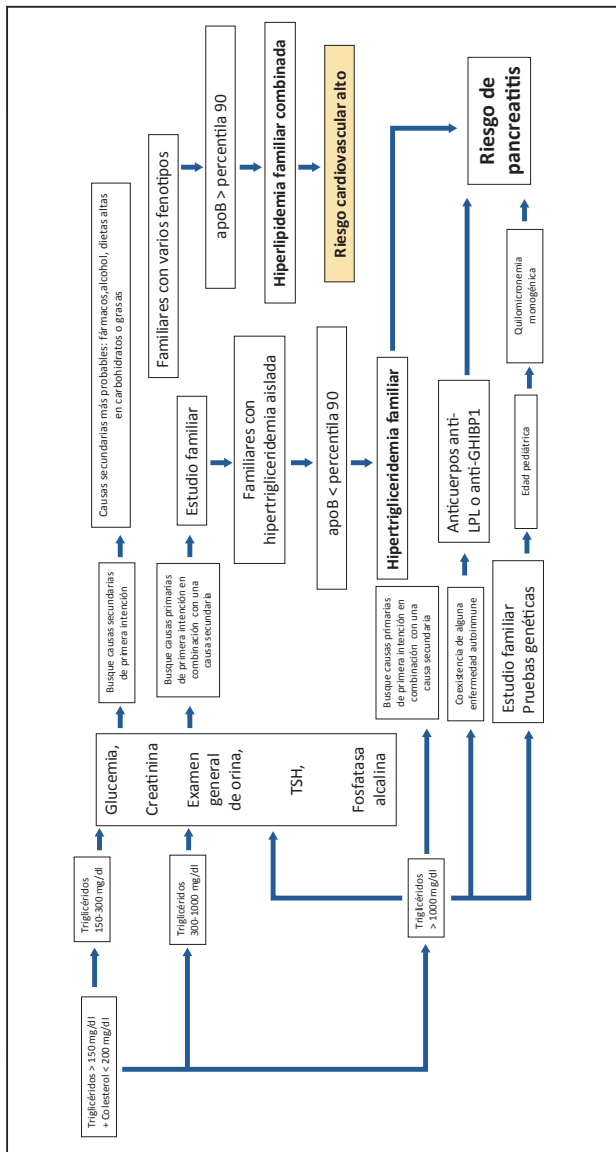


Figura 3. Algoritmo para el abordaje de la hipertrigliceridemia aislada. apob: apolipoproteína B; GHBP1: sitio de unión a células endoteliales para la lipoproteína lipasa y los quilomicrones ; LPL: lipasa lipoproteica; TSH: hormona estimulante de la tiroides.

Tabla 7. Fármacos para la hipertrigliceridemia disponibles en México

Nombre genérico	Rango de dosis
Fibratos	
Bezafibrato	400 mg/d
Fenofibrato	160 mg/d
Ciprofibrato	100 mg/d
Gemfibrozilo	600-1,200 mg/d
Ácidos grasos omega 3	
Mezcla de DHA/EPA	2-4 g/d
Oligonucleótido antisentido apoC-III	
Volanesorsen	285 mg cada semana

DHA: ácido docosahexaenoico, EPA: ácido eicosapentaenoico.

se aplica semanalmente por vía subcutánea y resulta en una disminución del 50% de la concentración de TG y menor incidencia de pancreatitis en pacientes con quilomicronemia²¹. Recientemente fue autorizado en México para su uso en adultos con quilomicronemia familiar.

En la quilomicronemia multifactorial (enfermedad poligénica común caracterizada por HTG grave, TG > 1,000 mg/dl y riesgo cardiovascular y de pancreatitis) existen causas precipitantes que incluyen diabetes descontrolada, obesidad, enfermedad renal crónica, hipotiroidismo, embarazo, alcohol y fármacos que elevan TG como esteroides, estrógenos, tiazidas, tacrolimús, etc. En este caso se recomienda optimizar cambios en el estilo de vida combinado con terapia farmacológica como fibratos, estatinas y omega 3²²⁻²⁴. La HTG familiar (enfermedad poligénica común caracterizada por HTG moderada, riesgo de pancreatitis) es autosómica dominante y frecuentemente está acompañada por comorbilidades como obesidad, hiperglucemia e hipertensión arterial. De forma característica, el nivel de apoB suele ser menor al percentil 90 (en México, hombres < 108 mg/dl y mujeres < 99 mg/dl)

porque la fuente de la HTG son frecuentemente los quilomicrones. El tratamiento es multifactorial e involucra cambios en el estilo de vida y uso de fármacos como fibratos, estatinas y omega 3²¹ (Fig. 3). Los fármacos para HTG disponibles en México se muestran en la tabla 7.

¿CUÁL ES EL ABORDAJE DE LA HIPERLIPIDEMIA MIXTA?

La hiperlipidemia mixta se define por niveles de colesterol total > 200 mg/dl que coexiste con niveles de TG > 150 mg/dl. En el abordaje es importante definir la etiología de este fenotipo de hiperlipidemia. Se recomienda medir los siguientes parámetros: glucosa, creatinina, TSH, pruebas de función hepática y examen general de orina (proteinuria) (Fig. 4). Entre las causas primarias tenemos la disbetalipoproteinemia y la hiperlipidemia familiar combinada (HLFC).

La disbetalipoproteinemia (enfermedad autosómica recesiva) resulta de la acumulación de partículas remanentes de quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (no se depuran por los receptores hepáticos debido a mutaciones en el gen *APOE*). Es altamente aterogénica y tradicionalmente puede tener xantomas tubero-eruptivos específicos y planos. Los niveles de colesterol total y TG suelen estar en promedio en 300 mg/dl en forma relativamente constante. Sin embargo, en presencia de diabetes descontrolada u obesidad la concentración de TG puede aumentar.

El diagnóstico se basa en TG entre 150-1,000 mg/dl y un cociente colesterol VLDL/TG > 0.3 mg/dl. Otro criterio diagnóstico incluye apoB < 120 mg/dl, TG >133 mg/dl, TG/apoB < 8.8 y colesterol/apoB < 2.4. El tratamiento consiste en cambios en el estilo de vida y controlar las causas secundarias y factores de riesgo cardiovascular. Los niveles de TG y colesterol deben ser normalizados usando terapia combinada de estatinas y fibratos y agregar ezetimiba y ácidos grasos omega 3 (ácido docosahexaenoico [DHA], ácido eicosapentaenoico [EPA]) si es necesario.

La hiperlipidemia familiar combinada está determinada por la interacción de múltiples genes susceptibles y el medio

ambiente. Es la dislipidemia genética más común, considerada altamente aterogénica. Se caracteriza por distintos fenotipos como hipercolesterolemia aislada, hiperlipidemia mixta e HTG aislada, acompañado por niveles de apoB elevados (> percentil 90, en México hombres > 108 mg/dl y mujeres > 99 mg/dl), colesterol-HDL bajo y LDL pequeñas y densas. Para el diagnóstico, al menos dos miembros de la familia deben mostrar estas características. Sin embargo, el fenotipo lipídico muestra variabilidad intraindividual e interindividual en el tiempo.

La HLFC está asociada a anomalías metabólicas que incluyen el síndrome metabólico, obesidad y diabetes tipo 2. Dentro de la fisiopatología de HLFC algunos aspectos incluyen: a) reducción en la depuración de apoB-100; b) sobreproducción de VLDL; c) tejido adiposo disfuncional y ectópico, y d) resistencia a la insulina. Por ese motivo tiene alta probabilidad de enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura^{8,12,25} (Fig. 4).

El tratamiento de la HLFC incluye cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico y va encaminado a disminuir el riesgo en la incidencia de eventos cardiovasculares. Pacientes con esta dislipidemia, frecuentemente en presencia de síndrome metabólico y diabetes, se benefician de terapia con estatinas en monoterapia o combinado con ezetimiba. Además, se puede considerar la combinación de estatinas con fibratos (± ácidos grasos omega 3 DHA/EPA 2-4 g/día) para normalizar la hiperlipidemia mixta.

En la HLFC, la meta de tratamiento sigue siendo el colesterol-LDL en conjunto con colesterol-no HDL (e idealmente también la apoB), ya que esto asegura que el paciente alcanza la reducción necesaria de todas las partículas aterogénicas.

¿CUÁL ES EL ABORDAJE DE LA HIPOALFALIPOPROTEINEMIA? (COLESTEROL-HDL BAJO)

La hipoalfalipoproteinemia se define como un nivel bajo de colesterol-HDL (< 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres)^{11,26}. Al inicio se debe verificar que el paciente no ha experimentado un evento de estrés agudo en las seis

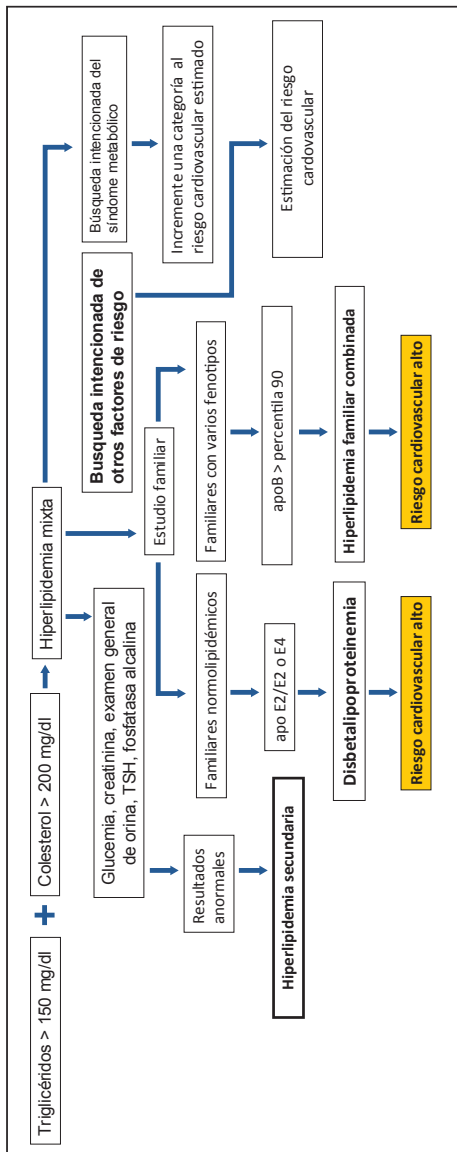


Figura 4. Algoritmo para el abordaje de la hiperlipidemia mixta. apo: apolipoproteína; TSH: hormona estimulante de la tiroides.

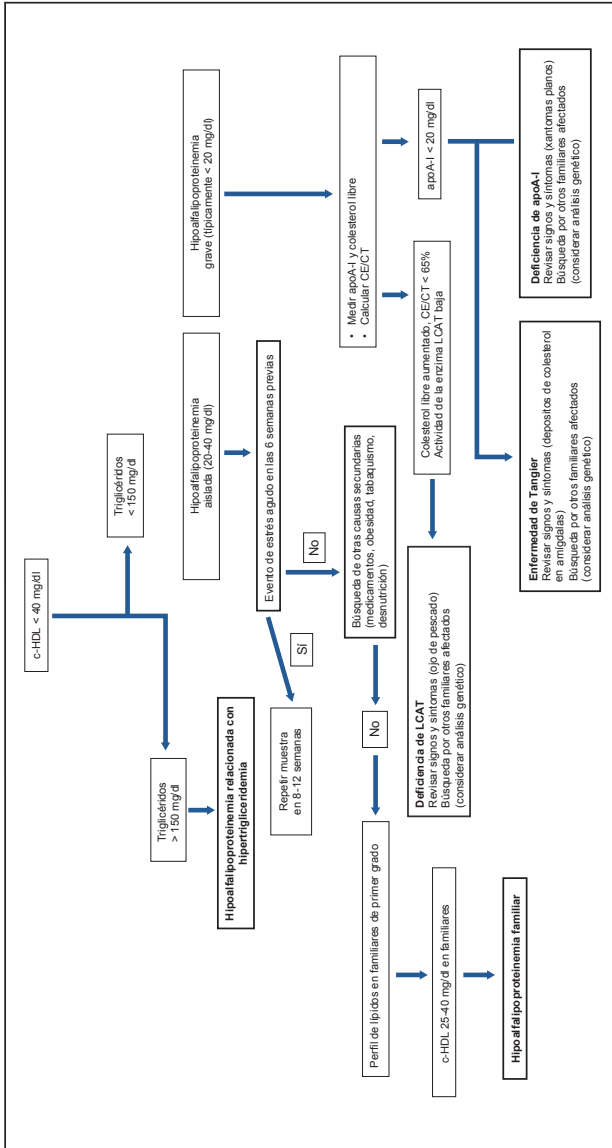


Figura 5. Algoritmo para el abordaje de la hipofamilipoproteinemia. apo: apolipoproteína; CE: éster de colesterol; colesterol-HDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad; CT: colesterol total; LCAT: lecitina-colesterol acil transferasa.

semanas previas (Fig. 5). La ruta diagnóstica depende de la presencia de la HTG. En caso de estar presente, el estudio se dirige a la identificación de la etiología de la concentración alta de TG. Las concentraciones de colesterol-HDL se incrementarán después de ocho semanas de mantener la concentración de TG por debajo de 150 mg/dl.

En caso de que las concentraciones de TG sean normales y los niveles de colesterol-HDL estén entre 20 y 40 mg/dl, las etiologías más comunes se relacionan con el estilo de vida (como el tabaquismo y la falta de ejercicio), la obesidad, diabetes descontrolada, algunos medicamentos y los estados relacionados con la resistencia a la insulina.

Si la concentración de colesterol-HDL es menor de 20 mg/dl, las posibilidades diagnósticas son las etiologías primarias. Se recomienda medir la concentración de la apoA-I (para descartar la deficiencia de esta o enfermedad de Tangier) y del colesterol libre. Si el colesterol libre está alto, acompañado de reducción en la actividad de la enzima lecitina colesterol acil transferasa (LCAT), se debe considerar deficiencia de LCAT. Además, se debe buscar la presencia de signos patognomónicos de las diversas causas primarias de la hipoalfalipoproteinemia. Ejemplo de ello son las amígdalas prominentes y de color naranja (enfermedad de Tangier, debida a la ausencia del transportador dependiente de ATP ABCA1), la opacidad blanquecina de la córnea (deficiencia de LCAT familiar o enfermedad de ojo de pescado) o xantomas planos (deficiencia de apoA-I). En estos casos se recomienda un análisis genético para precisar el diagnóstico y tamizaje en cascada de los familiares⁸.

El tratamiento depende de la etiología de la hipoalfalipoproteinemia. Si está asociada a la HTG, el objetivo es la corrección de la concentración de TG. No existe un tratamiento específico para la hipoalfalipoproteinemia normotriglicéridémica. La corrección de todos los factores de riesgo presentes en el paciente debe ser implementada. La concentración de colesterol-HDL entre 20 y 40 mg/dl se asocia con la existencia de resistencia a la insulina. Por ello debe aplicarse mayor énfasis en la adopción de un estilo de vida saludable, la suspensión del consumo de tabaco y pérdida de peso de un 10%,

idealmente. Es sabido que las estatinas aumentan los niveles de colesterol-HDL hasta un 15% y los fibratos hasta un 20%. Actualmente no existen opciones de tratamiento aprobadas para las formas monogénicas de hipoalfalipoproteinemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilar-Salinas CA, Cruz-Bautista I, et al. Documento de postura de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología: diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr.* 2024;11(91):1-28. Available from: <http://dx.doi.org/10.24875/RME.M24000036>
2. Morales-Villegas EC, Yarleque C, Almeida ML. Management of hypertension and dyslipidemia in Mexico: Evidence, gaps, and approach. *Arch Cardiol Mex.* 2023 Feb 2;93(1):077-087.
3. Escamilla-Núñez MC, Castro-Porras L, Romero-Martínez M, Zárate-Rojas E, Rojas-Martínez R. Detección, diagnóstico previo y tratamiento de enfermedades crónicas no transmisibles en adultos mexicanos. *Ensanut 2022. Salud Publica Mex.* 2023 Jun 13;65:s153-s162.
4. Pavía-López AA, Alcocer-Gamba MA, Ruiz-Gastelum ED, Mayorga-Butrón JL, Mehta R, Díaz-Aragón FA, et al. Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. *Arch Cardiol Mex.* 2022;92(Supl):1-62.
5. Melmed S, Auchus RJ, Rosen CJ. *Tratado de endocrinología.* 14.^a edición. Elsevier; 2021.
6. Yanai H, Yoshida H. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. *Glob Health Med.* 2021;3(1):15-23.
7. Nordestgaard BG, Langlois MR, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, et al; Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: Consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Atherosclerosis.* 2020;294:46-61.
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J.* 2020 Nov 21;41(44):4255. doi: 10.1093/eurheartj/ehz826. PMID: 31504418.
9. Taher ZA, Taher AA, Radi S. An Update on Dyslipidemia Management and Medications: A Review. *Cureus.* 2024 Mar 16;16(3):e56255.
10. White-Al Habeeb NMA, Higgins V, Wolska A, Delaney SR, Remaley AT, Beriault DR. The Present and Future of Lipid Testing in Cardiovascular Risk Assessment. *Clin Chem.* 2023;69:456-469.
11. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019 Sep 10;140(11):e596-e646.

12. Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocr Rev.* 2022 Jul 13;43(4):611-653.
13. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD, et al. 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 Oct;4(10):829-39.
14. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, Black T, Brewer LC, Foraker RE, et al. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. American Heart Association. *Circulation.* 2022;146:e18-e43
15. Hamilton-Craig I, Kostner K, Colquhoun D, Woodhouse S. Combination therapy of statin and ezetimibe for the treatment of familial hypercholesterolemia. *Vasc Health Risk Manag.* 2010 Nov 10;6:1023-37.
16. Ruscica M, Greco MF, Ferri N, Corsini A. Lipoprotein(a) and PCSK9 inhibition: clinical evidence. *Eur Heart J Suppl.* 2020;22(Suppl L):L53-L56.
17. Rached F, Santos RD. Beyond Statins and PCSK9 Inhibitors: Updates in Management of Familial and Refractory Hypercholesterolemias. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23(7):83.
18. Olatunji G, Kokori E, Yusuf IA, Akinmoju O, Egbunu E, Muogbo I, et al. Inclisiran siRNA technology in the management of dyslipidemia: A narrative review of clinical trials. *Curr Probl Cardiol.* 2024 Apr;49(4):102419.
19. Zhang Y, Chen H, Hong L, Wang H, Li B, Zhang M, et al Inclisiran: a new generation of lipid-lowering siRNA therapeutic. *Front Pharmacol.* 2023;14:126092
20. Oh RC, Trivette ET, Westerfield KL. Management of Hypertriglyceridemia: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician.* 2020 Sep 15;102(6):347-354.
21. Spagnuolo CM, Hegele RA. Etiology and emerging treatments for familial chylomicronemia syndrome. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2024 Jul;19(4):299-306
22. Goldberg RB, Chait A. A Comprehensive Update on the Chylomicronemia Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:593931.
23. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021 Sep 7;42(34):3227-3337.
24. Pintó-Sala X. Protocolos Hipertrigliceridemias. 2008 Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y Elsevier España, S.L.
25. Bello-Chavolla OY, Kuri-García A, Ríos-Ríos M, Vargas-Vázquez A, Cortés-Arroyo JE, Tapia-González G, et al. Familial combined hyperlipidemias: Current knowledge , perspectives and controversies. *Rev Invest Clin.* 2018;70:224-236.
26. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001 May 16;285(19):2486-97.

Medición de los lípidos y las lipoproteínas en el laboratorio

José de Jesús Garduño García

¿EN QUÉ CONDICIONES SE DEBE REALIZAR EL PERFIL DE LÍPIDOS?

Las condiciones para la medición de los estudios de laboratorio suelen ser estandarizadas a ocho horas de ayuno. Esto se convierte en una recomendación generalizada basada muchas veces en costumbres relacionadas con procesos de trabajo de los laboratorios. Si bien existen diversos factores que pueden influir en los resultados de los parámetros analíticos, en general la toma de muestras debe realizarse en un estado metabólicamente estable¹. De mismo se ha recomendado la obtención de la muestra con el paciente en posición sentada, ya que pudiera existir un muy ligero aumento en la concentración de colesterol total (CT) y colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad (colesterol-LDL) cuando está en posición supina¹.

Una de las grandes controversias es el impacto del estado posprandial sobre la medición de los lípidos. Los estudios realizados que comparan la determinación en estado de ayunas con el de no ayuno indican que las diferencias son mínimas para la mayoría de los parámetros lipídicos². Las guías de la *European Society of Cardiology* (ESC) 2019 y las guías mexicanas de 2022 indican que dado que no se observan diferencias significativas en la precisión diagnóstica entre ayuno y no

ayuno, ambas opciones son viables para la evaluación inicial del paciente^{2,3}. Se han observado ciertas diferencias entre el ayuno y el no ayuno. Esto principalmente dado por la medición de la concentración de triglicéridos (TG), siendo estos lo que más se modifican. Hay autores que sugieren que la determinación de lípidos sin ayuno puede predecir mejor el riesgo de enfermedad cardiovascular, ya que reflejan mejor el estado posprandial del paciente y la influencia del riesgo residual¹. Sin embargo, en muchos países los TG todavía se miden e interpretan en gran medida en estado de ayuno para evitar la influencia de la dieta⁴. Como resultado, los TG en ayunas se han estudiado ampliamente y tienen un rango de referencia bien establecido, de < 1.70 mmol/l (150 mg/dl). Otra ventaja importante de los TG en ayuno es que solo se requiere una medición y los resultados se pueden generar en minutos⁴. En el caso de obtener las muestras sin ayuno, las guías de la Sociedad Europea de Aterosclerosis sugieren que los rangos de laboratorio se reporten de la siguiente manera: niveles de TG ≥ 2 mmol/l (175 mg/dl), CT ≥ 5 mmol/l (190 mg/dl), colesterol-LDL ≥ 3 mmol/l (115 mg/dl), colesterol remanente ≥ 0.9 mmol/l (35 mg/dl), colesterol no HDL (colesterol-no HDL) calculado ≥ 3.9 mmol/l (150 mg/dl), colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad (colesterol-HDL) ≤ 1 mmol/l (40 mg/dl), apolipoproteína A1 (apoA-1) ≤ 1.25 g/l (125 mg/dl), apoB ≥ 1.0 g/l (100 mg/dl) y lipoproteína(a) (Lp(a)) ≥ 50 mg/dl (percentil 80)⁵. Además, se remarca que las concentraciones de colesterol-HDL, apoA-1, apoB y Lp(a) no se ven afectadas por el estado de ayuno o no ayuno⁵.

Existen ventajas y desventajas en ambos escenarios. Por ejemplo, la toma de muestras sin ayuno tiene una mejor aceptabilidad por parte del paciente, aunque la determinación de algunos analitos clave, como la glucosa en ayunas, puede verse comprometida². Medir el perfil lipídico sin ayuno puede facilitar la evaluación de los pacientes, pero la falta de ayuno puede aumentar las concentraciones de TG hasta 0.34 mmol/l (30 mg/dl) y disminuir las de CT, colesterol-LDL o colesterol-no HDL hasta 0.2 mmol/l (8 mg/dl)⁶.

¿CUÁLES SON LAS METAS DE TRATAMIENTO EN EL PERFIL DE LÍPIDOS?

El tratamiento de una dislipidemia debe ser individualizado. Un factor que hay que considerar es el riesgo cardiovascular del individuo. El grupo de trabajo de dislipidemias de la Sociedad Mexicana de Endocrinología y Nutrición sugieren los siguientes objetivos: están en línea con las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología^{2,7} (Tabla 1). Además, se han definido los siguientes objetivos secundarios para aquellas situaciones en las que la determinación de colesterol-LDL puede ser inexacta (p. ej., individuos con hipertrigliceridemia secundaria a diabetes descontrolada, obesidad, síndrome metabólico):

- colesterol-no HDL. Se calcula restando la concentración de colesterol-HDL del CT. La meta del tratamiento es 30 mg/dl más alto que el correspondiente al colesterol-LDL indicado para cada grupo de riesgo.
- apoB. La meta de este lipoproteína es < 65, 80 y 100 mg/dl para personas con riesgo muy elevado, elevado y moderado, respectivamente².

¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES MÉTODOS PARA LA MEDICIÓN Y ESTIMACIÓN DEL COLESTEROL-LDL? MEDICIÓN DIRECTA DE COLESTEROL-LDL VS. ESTIMACIÓN POR FÓRMULAS FRIEDEWALD, MARTIN Y SAMPSON, Y COMPARACIÓN ENTRE FÓRMULAS

La medición clásica de las lipoproteínas era un proceso que consistía en un método complejo basado en ultracentrifugación para poder separar las diversas lipoproteínas. De tal manera el colesterol-LDL plasmático se puede medir directamente mediante técnicas enzimáticas o ultracentrifugación. Sin embargo en la práctica clínica diaria era un proceso que no estaba disponible de manera generalizada, por lo cual se ha optado por la estimación indirecta basada en diversas fórmulas. La más usada históricamente es la fórmula de

Tabla 1. Categorías del riesgo cardiovascular y meta de colesterol-LDL, colesterol-no HDL y apoB

Grupo de riesgo	Característica	Meta de colesterol-LDL
Riesgo muy alto	<ul style="list-style-type: none"> – Pacientes con enfermedad cardiovascular documentada por clínica o por imagen. Incluye un infarto de miocardio, angina inestable, angina estable, revascularización coronaria, infarto cerebral, ataque isquémico transitorio y enfermedad vascular periférica. Por imagen, se define con la existencia de dos o más arterias coronarias con placas que causan una estenosis mayor al 50% o una placa carotídea obstructiva – Pacientes con diabetes y complicaciones microvasculares o macrovasculares – Pacientes con diabetes con tres o más factores de riesgo – Pacientes con diabetes tipo 1 con más de 20 años de enfermedad – Enfermedad renal grave (tasa de filtrado glomerular estimada < 30 ml/min/1.73 m²) – Pacientes con hipercolesterolemia familiar que tengan al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional 	Reducción del colesterol-LDL ≥ 50% respecto al valor basal y un objetivo de colesterol-LDL < 55 mg/dl. Personas que sufran un segundo evento vascular en los 2 años siguientes durante el tratamiento con estatinas a la dosis máxima tolerada, se considera un objetivo de LDL < 40 mg/dl – colesterol-no HDL: < 85 mg/dl – apoB: < 65 mg/dl
Riesgo alto	<ul style="list-style-type: none"> – Pacientes en prevención primaria que tengan hiperlipidemias primarias o que tengan concentraciones de colesterol > 310 mg/dl o colesterol-LDL > 190 mg/dl – Pacientes con hipercolesterolemia familiar sin otro factor de riesgo – Pacientes con diabetes sin complicaciones crónicas, que tengan 10 o más años de exposición o que tengan al menos un factor de riesgo adicional – Pacientes con enfermedad renal moderada (tasa de filtrado glomerular estimada 30-59 ml/min/1.73 m²) 	– Reducción del colesterol-LDL ≥ 50% del valor basal y un objetivo de colesterol-LDL < 70 mg/dl – colesterol-no HDL < 100 mg/dl – apoB < 80 mg/dl
Riesgo intermedio	<ul style="list-style-type: none"> – Personas con diabetes tipo 1 menores de 35 años – Pacientes con diabetes tipo 2 menores de 50 años con menos de 10 años de exposición, sin otro factor de riesgo cardiovascular 	El objetivo de colesterol-LDL < 100 mg/dl – colesterol-no HDL < 130 mg/dl – apoB < 100 mg/dl
Riesgo bajo	Sin factores de riesgo cardiovascular	El objetivo de colesterol-LDL < 116 mg/dl

apoB: apolipoproteína B; colesterol-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; colesterol-no HDL: colesterol no HDL.

Adaptada de ESC Committee for Practice Guidelines Task Force Members, 2019^{2,7}.

Tabla 2. Fórmula de Friedewald

colesterol-LDL = CT – colesterol-HDL (TG/2,2) cálculo en mmol/l

LDL = CT – colesterol-HDL (TG/5) cálculo en mg/dl

colesterol-HDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad; colesterol-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; TG: triglicéridos.

Friedewald² (Tabla 2), la cual se diseñó originalmente hace 50 años y se ha utilizado hasta el día de hoy¹.

Sin embargo, esta fórmula tiene varias limitaciones. La primera es que pueden acumularse errores metodológicos, ya que la fórmula requiere tres análisis separados de CT, TG y colesterol-HDL, y la segunda limitación radica en que se supone una relación colesterol/TG constante en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). De esta forma, cuando los valores de TG son elevados (> 400 mg/dl) no se puede utilizar la fórmula y se recomienda utilizar un ensayo enzimático directo de colesterol-LDL. Esto debe tenerse en cuenta en muestras que no están en ayunas y la correlación de las técnicas basadas en la medición con aquellas basadas en la estimación se va perdiendo cuando las cifras de TG son mayores a 177 mg/dl, del mismo modo cuando las cifras de colesterol-LDL son muy bajas^{2,8}.

Existen otras fórmulas para el cálculo del colesterol-LDL como la fórmula de Martin-Hopkins (LDL-MH) y la de Sampson (LDL-S)⁸. La ecuación de Martin-Hopkins muestra una mejor precisión que la de Friedewald para niveles de TG > 150 mg/dl, para niveles de colesterol-LDL < 100 mg/dl y especialmente para < 70 mg/dl¹. La fórmula de esta ecuación es: CT menos colesterol-HDL menos TG divididos entre un factor específico que considera el valor de TG.

La fórmula de Sampson es más compleja, presenta resultados similares a la de Martin-Hopkins y puede utilizarse para estimar el colesterol-LDL hasta un nivel de TG < 800 mg/dl (Tabla 3)¹.

Se realizó un estudio multicéntrico retrospectivo que analizó la base de datos electrónica de 146,106 pacientes de EE.UU. con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y

Tabla 3. La ecuación de Sampson

$$\text{colesterol-LDL} = \text{CT}/0,948 - \text{colesterol-HDL}/0,971 - (\text{TG}/0,56 + (\text{TG} \times \text{colesterol-no HDL})/2,140 - (\text{TG}^2/16,100) - 9,44)$$

colesterol-HDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad; colesterol-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; colesterol-no HDL: colesterol no HDL; CT: colesterol total; TG: triglicéridos.

Adaptada de Carrillo-Alemán, 2022².

niveles de TG menores de 400 mg/dl¹⁰. Usando la ecuación de Friedewald, Sampson y Martin/Hopkins, el porcentaje de pacientes con niveles de colesterol-LDL menor de 70 mg/dl fue del 37, 34 y 32%, respectivamente. Entre pacientes con niveles de TG mayores de 150 mg/dl, estos porcentajes fueron del 33, 26 y 20%. El porcentaje de discordancia fue del 15% entre las determinaciones con la ecuación de Friedewald frente a Martin/Hopkins, del 9% en Friedewald frente a Sampson y del 7% en Sampson frente a Martin/Hopkins. La discordancia aumentaba en puntos de corte más bajos para el colesterol-LDL y en aquellos pacientes con niveles altos de TG. Entre aquellos pacientes con TG entre 150 y 400 mg/dl hubo una diferencia de más de 10 mg/dl en los niveles de colesterol-LDL en el 67, 27 y 23% de pacientes, cuando la comparación se realizaba entre los métodos de Friedewald frente a Martin/Hopkins, Friedewald frente a Sampson y Sampson frente a Martin/Hopkins, respectivamente. Los autores concluyen que existen diferencias clínicamente significativas entre las diferentes ecuaciones, en particular en aquellos pacientes con TG iguales o mayores a 150 mg/dl y con niveles de colesterol-LDL bajos¹⁰.

En un estudio comparativo de distintas fórmulas para calcular el colesterol-LDL, incluidas las fórmulas Martin/Hopkins, Sampson y Friedewald, realizado con una base de datos de más de 5 millones de personas, se demostró que la ecuación de Martin/Hopkins clasificaba con mayor precisión el colesterol-LDL en la categoría correcta (89.6%), seguida de la de Sampson (86.3%) y la de Friedewald (83.2%)¹¹. La ecuación de Martin/Hopkins tuvo la mayor precisión después de estratificar por edad, sexo, estado de ayuno, niveles de TG y

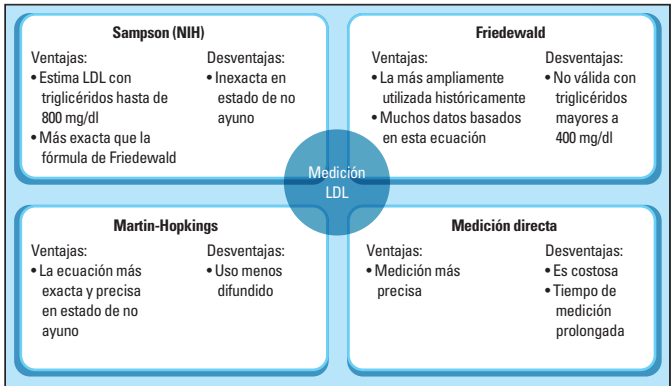


Figura 1. Ventajas y desventajas de estimación de las concentraciones de colesterol-LDL. *colesterol-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad.*

subgrupos clínicos. En la figura 1 se resumen las ventajas y desventajas de las fórmulas mencionadas.

¿CÓMO SE CALCULA EL COLESTEROL-NO HDL Y EL COLESTEROL REMANENTE Y SU UTILIDAD CLÍNICA?

La estimación del colesterol-LDL se ha utilizado para medir el efecto del colesterol sobre el riesgo cardiovascular. Sin embargo en dislipidemias complejas como aquellas donde la concentración de TG es elevada y el colesterol-HDL es bajo, la única consideración del colesterol-LDL podría no ser lo más adecuado. El colesterol-no HDL y la medición de apoB pueden estimar la cantidad de partículas aterogénicas. El colesterol remanente es el componente de colesterol en lipoproteínas ricas en TG (incluye el colesterol en remanentes de quilomicrones, las lipoproteínas de densidad intermedia y las VLDL). Se puede calcular con la fórmula que se muestra en la tabla 4.

La utilidad de estos conceptos se ha demostrado en diferentes estudios. Se analizaron 7,479 pacientes con síndrome coronario, la mediana del nivel de colesterol remanente fue

Tabla 4. Cálculo de colesterol-no HDL y colesterol remanente

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

$$\text{colesterol-no HDL} = \text{CT} - \text{colesterol-HDL}$$

colesterol-HDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad; colesterol-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; colesterol-no HDL: colesterol no HDL; CT: colesterol total.

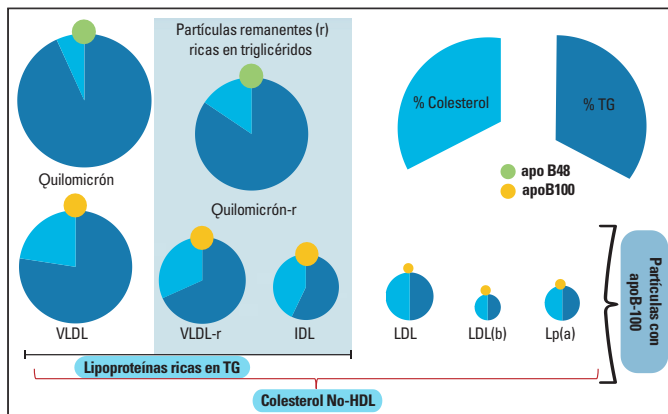


Figura 2. Colesterol remanente y colesterol-no HDL. apo: apolipoproteína; colesterol-no HDL: colesterol no HDL; IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; LDL: lipoproteína de baja densidad; Lp(a): lipoproteína (a); VLDL: lipoproteína de muy baja densidad; VLDLr: receptor de lipoproteína de muy baja densidad.

de 28 mg/dl (21-39) y 3,429 (46%) pacientes tenían niveles ≥ 30 mg/dl. A cualquier edad, los pacientes con sobrepeso u obesidad tenían niveles más altos de colesterol remanente. La mortalidad hospitalaria fue del 3.8% (280 pacientes). El colesterol remanente no se asoció con un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria. Sin embargo tras el alta hospitalario (mediana de seguimiento de 57 meses) se observó un riesgo independiente y mayor de mortalidad por todas las causas y por insuficiencia cardiaca asociado a los niveles de colesterol remanente. Los niveles de colesterol remanente > 60 mg/dl se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad, mortalidad cardiovascular y reingreso por insuficiencia cardiaca¹².

Otro estudio de cohorte evaluó 7,000 personas de entre 55 y 80 años con alto riesgo cardiovascular¹³. Los resultados mostraron que la dislipidemia aterogénica (TG > 150 mg/dl y colesterol-HDL < 40 mg/dl en hombres o < 50 mg/dl en mujeres) se asociaban con eventos cardiovasculares mayores. El colesterol remanente de 30 mg/dl diferenció a los sujetos con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en comparación con aquellos con concentraciones más bajas, independientemente de si los niveles de colesterol-LDL estaban dentro del objetivo de 100 mg/dl¹³.

En la figura 2 se esquematizan los conceptos de colesterol remanente y colesterol-no HDL.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arrobas Velilla T, Guijarro C, Campuzano Ruiz R, Rodríguez Piñero M, Valderama Marcos JF, Pérez Pérez A, et al.; en representación del Grupo Multidisciplinar de Trabajo de Lípidos y Riesgo Vascular. Documento de consenso para la determinación e informe del perfil lipídico en laboratorios clínicos españoles. ¿Qué parámetros debe incluir un perfil lipídico básico? *Clin Investig Arterioscler*. 2023;35(2):91-100.
2. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205.
3. Pavía-López AA, Alcocer-Gamba MA, Ruiz-Gastelum ED, Mayorga-Butrón JL, Mehta R, Díaz-Aragón FA, et al. Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. *Arch Cardiol Mex*. 2022;92(Supl):1-62.
4. Keirns BH, Sciarillo CM, Koemel NA, Emerson SR. Fasting, non-fasting and postprandial triglycerides for screening cardiometabolic risk. *J Nutr Sci*. 2021;10:e75.
5. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al.; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative. 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. *Eur Heart J*. 2016;37(25):1944-58.
6. Pedro-Botet J, Rodríguez-Padial L, Brotons C, Esteban-Salán M, García-Lerín A, Pintó X, et al. The ideal lipid report: a need for consensus. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(7):512-4.
7. Aguilar-Salinas C, Cruz-Bautista IC, Peña-Aparicio B, Ceballos-Macías JJ, Romero-Zarzueta A, Sauque-Reyna L, López DE, et al. Documento de postura de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología: diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr*. 2024;11(Supl 1):1-28.

8. Briers PJ, Langlois MR. Concordance of apolipoprotein B concentration with the Friedewald, Martin-Hopkins, and Sampson formulas for calculating LDL cholesterol. *Biochem Med (Zagreb)*. 2022;32(1):010704.
9. Carrillo-Alemán L. Diferencias entre los distintos métodos para la determinación del colesterol LDL [Internet]. Sociedad Española de Cardiología; 20 de abril de 2022. Disponible en: <https://secardiologia.es/blog/13438-diferencias-entre-los-distintos-metodos-para-la-determinacion-del-ldl-colesterol>
10. Sajja A, Li HF, Spinelli KJ, Blumenthal RS, Virani SS, Martin SS, et al. Discordance between standard equations for determination of LDL cholesterol in patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(6):530-41.
11. Samuel C, Park J, Sajja A, Michos ED, Blumenthal RS, Jones SR, et al. Accuracy of 23 equations for estimating LDL cholesterol in a clinical laboratory database of 5,051,467 patients. *Glob Heart*. 2023;18(1):36.
12. Cordero A, Alvarez-Alvarez B, Escribano D, García-Acuña JM, Cid-Alvarez B, Rodríguez-Mañero M, et al. Remnant cholesterol in patients admitted for acute coronary syndromes. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(4):340-8.
13. Castañer O, Pintó X, Subirana I, Amor AJ, Ros E, Hernáez A, et al. Remnant cholesterol, not LDL cholesterol, is associated with incident cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(23):2712-24.

Evaluación del riesgo cardiovascular

Nacu Aureo Caracas Portilla y Berenice Peña Aparicio

¿POR QUÉ ES IMPORTANTE EVALUAR EL RIESGO CARDIOVASCULAR?

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) siguen siendo las principales causas de mortalidad, contribuyendo cada vez más a la discapacidad de los pacientes afectados, con un enorme impacto tanto a nivel social como familiar y económico.

Se calcula que a nivel global la dislipidemia, y especialmente la hipercolesterolemia, causa un promedio de 2.6 millones de muertes anuales y 29.7 millones de años de vida ajustados por discapacidad, por lo que es importante su detección precoz y tratamiento. Los primeros factores asociados a más años de discapacidad son la hipertensión, el exceso de peso (factores dietarios) y la dislipidemia, componentes de las calculadoras de riesgo cardiovascular (RCV).

En México, la ECV sigue siendo la principal causa de muerte. Esto es debido en parte a que el porcentaje de personas que se realizan un perfil de lípidos anual es extremadamente bajo, por tanto, la mayoría de las dislipidemias no se diagnostican ni tratan^{1,2}. La evaluación del perfil de lípidos es necesaria para calcular el RCV y determinar la meta del colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad (colesterol-LDL) (el blanco terapéutico principal) de una hiperlipidemia.

Tabla 1. Factores de riesgo cardiovascular

Modificables	No modificables
Tabaquismo	Edad
Hipertensión arterial	Raza
Dislipidemia	Antecedentes personales de ECV previa
Diabetes <i>mellitus</i>	Antecedentes familiares de ECV previa
Alcoholismo	
Dieta rica en grasas e hipercalórica	
Sedentarismo	
Índice de masa corporal elevado	
ECV: enfermedad cardiovascular.	

¿CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR MODIFICABLES Y NO MODIFICABLES?

Podemos clasificar los factores de RCV en (Tabla 1):

- Modificables (podemos intervenir para evitarlos/atenúarlos), como son el tabaquismo, la hipertensión arterial, la dislipidemia, la diabetes, el alcoholismo, dieta rica en grasas e hipercalórica, el sedentarismo e IMC (índice de masa corporal) elevado.
- No modificables (son aquellos donde no podemos intervenir) como son sexo, edad, raza, así como antecedentes personales y familiares de ECV previa.

El *Global Cardiovascular Risk Consortium* analizó el impacto de los factores de riesgo modificables sobre la ECV y la mortalidad. Se analizaron los datos de 112 estudios de cohortes de 34 países que incluyó la información de más de un millón y medio de participantes. Se evaluó específicamente el impacto de estos cinco factores de riesgo: en plazo del IMC, presión arterial sistólica, colesterol no HDL, tabaquismo actual y diabetes. Más de la mitad de los casos de ECV incidente

(57.2 y 52.6% en mujeres y hombres respectivamente) y una quinta parte de las muertes se pueden atribuir a estos cinco factores de riesgo³.

Los factores de RCV tienen asociaciones diferentes con desenlaces cardiovasculares y no cardiovasculares. El tabaquismo se asocia fuertemente a muerte prematura, mientras que la presión arterial elevada y el colesterol-no HDL se relacionan más específicamente con ECV⁴.

¿CUÁLES SON LOS PASOS EN LA EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR?

El RCV se define como «la probabilidad que una persona tiene de desarrollar un evento cardiovascular en un periodo determinado de tiempo, tomando en cuenta todos sus factores de riesgo». La importancia de calcular este RCV es que nos permite tomar decisiones sobre el manejo de manera informada y basados en evidencia científica¹. La primera herramienta de cálculo de RCV fue la de Framingham, cuyas limitaciones son el número bajo de pacientes incluidos y la subrepresentación de algunos grupos étnicos.

Las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (ESC/EAS) del año 2019 recomiendan el cálculo de RCV incluyendo el perfil de lípidos, en personas aparentemente sanas (hombres > 40 años y mujeres > 50 años). Clasifican a los sujetos en cuatro grupos de riesgo: a) los de riesgo bajo, con un riesgo menor al 1% para un evento cardiovascular fatal a 10 años; b) moderado, con riesgo del 1 al 5%; c) riesgo alto, con un riesgo del 5 al 10%, y d) riesgo muy alto, > 10% en 10 años⁵. En la tabla 2 se muestran las categorías del riesgo con las metas del tratamiento recomendadas.

Las calculadores del riesgo incluyen el PCE (*Pooled Cohort Equation*), el SCORE, Framingham y Globorisk entre otros⁶. Se aplican generalmente en los pacientes que se categorizan en el riesgo intermedio / moderado para estratificar mejor su riesgo cardiovascular. No es necesario utilizar estos instrumentos en pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular.

Tabla 2. Estratificación del riesgo cardiovascular y metas de colesterol-LDL, colesterol-no HDL y apoB

Grupo de riesgo	Característica	Meta de colesterol-LDL
Riesgo muy alto	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con enfermedad cardiovascular documentada por clínica o por imagen. Incluye un infarto de miocardio, angina inestable, angina estable, revascularización coronaria, infarto cerebral, ataque isquémico transitorio y enfermedad vascular periférica. Por imagen, se define con la existencia de dos o más arterias coronarias con placas que causan una estenosis mayor al 50% o una placa carotídea obstructiva - Pacientes con diabetes y complicaciones microvasculares o macrovasculares - Pacientes con diabetes con tres o más factores de riesgo - Pacientes con diabetes tipo 1 con más de 20 años de enfermedad - Enfermedad renal grave (tasa de filtrado glomerular estimada < 30 ml/min/1.73 m²) - Pacientes con hipercolesterolemia familiar que tengan al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional 	Reducción del colesterol-LDL $\geq 50\%$ respecto al valor basal y un objetivo de colesterol-LDL < 55 mg/dl. Personas que sufran un segundo evento vascular en los 2 años siguientes durante el tratamiento con estatinas a la dosis máxima tolerada, se considera un objetivo de LDL < 40 mg/dl - colesterol-no HDL: < 85 mg/dl - apoB: < 65 mg/dl
Riesgo alto	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes en prevención primaria que tengan hiperlipidemias primarias o que tengan concentraciones de colesterol > 310 mg/dl o colesterol-LDL > 190 mg/dl - Pacientes con hipercolesterolemia familiar sin otro factor de riesgo - Pacientes con diabetes sin complicaciones crónicas, que tengan 10 o más años de exposición o que tengan al menos un factor de riesgo adicional - Pacientes con enfermedad renal moderada (tasa de filtrado glomerular estimada 30-59 ml/min/1.73 m²) 	- Reducción del colesterol-LDL $\geq 50\%$ del valor basal y un objetivo de colesterol-LDL < 70 mg/dl - colesterol-no HDL < 100 mg/dl - apoB < 80 mg/dl
Riesgo intermedio	<ul style="list-style-type: none"> - Personas con diabetes tipo 1 menores de 35 años - Pacientes con diabetes tipo 2 menores de 50 años con menos de 10 años de exposición, sin otro factor de riesgo cardiovascular 	El objetivo de colesterol-LDL < 100 mg/dl - colesterol-no HDL < 130 mg/dl - apoB < 100 mg/dl
Riesgo bajo	Sin factores de riesgo cardiovascular	El objetivo de colesterol-LDL < 116 mg/dl

apoB: apolipoproteína B; colesterol-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; colesterol-no HDL: colesterol no HDL.

Adaptada de Mach et al., 2020⁵.

En 2021, en Europa, el Grupo de trabajo SCORE2 publicó la actualización de su escala de riesgo⁷. Obtuvieron información de 13 países, con información de más de 600,000 individuos. Esta actualización tiene mejor capacidad de predicción que el SCORE previo y ya está dividido en SCORE2 para sujetos de 40 a 69 años y SCORE OP para sujetos de 70 a 89 años. En esta nueva versión, a mayor el RCV en la versión previa, mayor la probabilidad de reclasificación a nivel de riesgo más elevado. Se han actualizado también los factores de RCV de países europeos que anteriormente se consideraban de bajo riesgo⁸. Para una guía más específica, en 2023 la ESC publicó sus guías de manejo cardiovascular en el paciente con diabetes con su propia herramienta de riesgo, el SCORE2-Diabetes⁹.

En México también se puede utilizar el modelo de estratificación Globorisk, que está validado para la población mexicana e incluye también el factor diabetes *mellitus*. Su precisión diagnóstica es superior al 70% y además ha detectado que el 15% de los varones y el 11% de las mujeres se clasifican en el grupo de alto RCV, por lo que es necesario identificarlos de manera temprana¹. Cabe resaltar que los factores de riesgo más prevalentes en la población latinoamericana son el mayor IMC y las menores concentraciones de colesterol-HDL¹⁰.

¿QUÉ FACTORES SON ÚTILES PARA LA RECLASIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR?

Indudablemente el elemento más importante del RCV es la edad, que puede considerarse como el «tiempo de exposición» a factores de riesgo. Para pacientes de riesgo moderado, en donde el médico tratante sospecha que pudiera ser de riesgo más elevado, se pueden solicitar biomarcadores que pueden mejorar su clasificación de riesgo. A esto se le llama «reclasificar» el riesgo del sujeto. Son ejemplos de estos biomarcadores: la apolipoproteína B (apoB), la lipoproteína (a) (Lp[a]), la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRas), la presencia de albuminuria, el score de calcio (CAC) y la presencia de placas de ateroma en arterias carótidas o ilíacas/femorales (Fig. 1). De

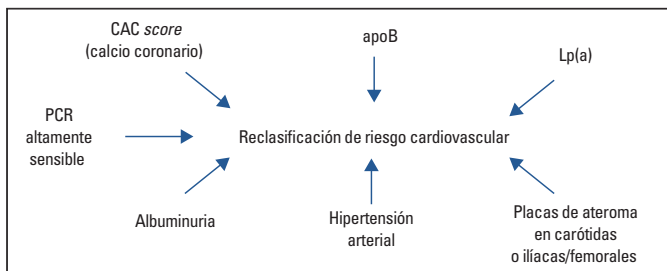


Figura 1. Factores de riesgo para reclasificar a un sujeto de riesgo bajo/intermedio. apoB: apolipoproteína B; CAC: calcio de la arteria coronaria; Lp(a): lipoproteína (a); PCR: proteína C reactiva.

todos estos, el más estudiado y con mejor habilidad para reclasificar a un paciente es el CAC³. Cuando la puntuación CAC es elevada (CAC >100 o superior al percentil 75 para edad, sexo y raza), los pacientes pueden pasar a categorías de mayor riesgo y ser tratados de manera más intensiva.

De acuerdo con la Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias 2022¹, se sugiere la determinación del CAC (utilizando una tomografía computarizada) o la presencia de placas de aterosclerosis significativas en las arterias carótideas (utilizando un ultrasonido carotídeo), en los sujetos de riesgo intermedio para su reestratificación de RCV. Estas pruebas pueden determinar directamente la afectación al órgano dañado, pero por disponibilidad y costo no siempre se cuenta con la medición de CAC y entonces la guía sugiere la realización de ultrasonido carotídeo para evaluar la carga de la placa.

Con respecto a la medición de Lp(a), tanto los estudios epidemiológicos como los estudios de aleatorización mendeliana y los estudios de asociación de todo el genoma muestran un mayor riesgo de ECV en individuos con niveles elevados de esta^{1,11}. Niveles de Lp(a) > 50 mg/dl están presentes en hasta el 20% de la población, y se asocian a riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos en pacientes, aun recibiendo estatinas.

La Lp(a) es una partícula similar a una LDL, su diámetro de 70 nm permite que atraviese libremente el endotelio, donde puede ser retenida de manera similar a las LDL pero con un efecto proaterogénico, proinflamatorio y procoagulante potencialmente. El 90% de los niveles de Lp(a) son heredados. No requiere ser medida de manera seriada, pero se sugiere por lo menos medirla una vez en la vida de los pacientes. Un nivel de Lp(a) > 180 mg/dl (> 430 nmol/l) equivale al riesgo de sujetos con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

En casos de riesgo alto, la determinación de Lp(a) puede ser útil para explicar una reducción menor de lo esperado del colesterol-LDL con estatinas, ya que las estatinas no reducen los niveles de Lp(a).

Recientemente se publicó un estudio en el cual se evaluó en 27,939 mujeres sanas la probabilidad a 30 años de desenlaces cardiovasculares incidentes midiendo solo tres marcadores de riesgo modificables. Durante los 30 años de seguimiento ocurrieron 3,662 eventos cardiovasculares. La elevación de los tres marcadores: colesterol-LDL, Lp(a) y PCRas (> 2 mg/l) triplicó el riesgo (*hazard ratio* [HR]: 3.7; IC95%: 2.9-4.7) de eventos coronarios¹².

En el futuro se espera que, con ayuda de la inteligencia artificial^{13,14}, usando los datos longitudinales de un expediente clínico electrónico universal se pueda predecir mejor el RCV de un individuo. Por ejemplo, se sabe que el RCV depende de la exposición acumulada de colesterol-LDL¹⁵ y del descontrol de la tensión arterial sistólica acumulada¹⁶ más que de mediciones transversales en un solo momento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pavía-López AA, Alcocer-Gamba MA, Ruiz-Gastelum ED, Mayorga-Butrón JL, Mehta R, Díaz-Aragón FA, et al. Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Arch Cardiol Mex. 2022;92(Supl):1-62.
2. Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019;290:140-205.

3. The Global Cardiovascular Risk Consortium. Global effect of modifiable risk factors on cardiovascular disease and mortality. *N Engl J Med.* 2023;389:1273-85.
4. Jaspers NEM, Blaha MJ, Matsushita K, van der Schouw YT, Wareham NJ, Khaw KT, et al. Prediction of individualized lifetime benefits from lowering blood pressure, lowering antithrombotic therapy and smoking cessation in apparently healthy people. *Eur Heart J.* 2020;41:1190-9.
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88.
6. Newman CB, Blaha MJ, Boord JB, Cariou B, Chait A, Fein HG, et al. Lipid management in patients with endocrine disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12):dgaa674.
7. SCORE2 working group and ESC cardiovascular risk collaboration. New models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2439-54.
8. Silva C, Mendes JE, Ramos R, Gaspar A, Leal F, Mendes N. Cardiovascular risk assessment in Portugal's primary health care system: SCORE vs SCORE2. *Rev Port Cardiol.* 2024;43:449-55.
9. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, C et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023;44(39):4043-140.
10. Pavia A, Zamorano J, Sutradhar S, Yunis C; CRUCIAL Investigators. Changes in calculated coronary heart disease risk using proactive multifactorial intervention versus continued usual care in Latin-American and non-Latin-American patients enrolled in the CRUCIAL trial. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(10):1667-76.
11. Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, Bloomgarden ZT, Brinton EA, Budoff MJ, et al. Consensus statement by the AACE and the ACE on the management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease algorithm-2020 executive summary. *Endocr Pract.* 2020;26(10):1196-225.
12. Ridker PM, Moorthy MV, Cook NR, Rifai N, Lee IM, Buring JE. Inflammation, cholesterol, lipoprotein (a) and 30 year cardiovascular outcomes in women. *N Engl J Med.* 2024 Aug 31. doi: 10.1056/NEJMoa2405182. Online ahead of print.
13. Yu J, Yang X, Deng Y, Krefman AE, Pool LR, Zhao L, et al. Incorporating longitudinal history of risk factors into atherosclerotic cardiovascular disease risk prediction using deep learning. *Sci Rep.* 2024;14:2554.
14. Nurmohamed NS, Bom MJ, Jukema RA, de Groot RJ, Driessen RS, van Diemen PA, et al. AI-guided quantitative plaque staging predicts long-term cardiovascular outcomes in patients at risk for atherosclerotic CVD. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2024;17(3):269-80.
15. Domanski M. Time course of LDL cholesterol exposure and cardiovascular disease event risk. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(13):1507-16.
16. Reges O, Ning H, Wilkins JT, Wu CO, Tian X, Domanski MJ, et al. Association of cumulative systolic blood pressure with long term risk of cardiovascular disease and healthy longevity: findings from the lifetime risk pooling project cohorts. *Hypertension.* 2021;77(2):347-56.

Capítulo 5

Evidencia genética, observacional y de ensayos clínicos de la asociación de los lípidos y las lipoproteínas en desenlaces cardiovasculares

Dante José López Mézquita, José Juan Ceballos Macías y Ramón Madriz Prado

COLESTEROL VINCULADO A LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD

Numerosos estudios epidemiológicos, estudios de aleatorización mendeliana y ensayos clínicos aleatorizados han demostrado consistentemente una relación lineal entre los cambios absolutos de colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad (colesterol-LDL) plasmático y el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD, por sus siglas en inglés)¹.

Estudios genéticos

Los estudios de aleatorización mendeliana han demostrado consistentemente que variantes en más de 50 genes, que se asocian con niveles más bajos de colesterol-LDL (sin afectar a otros posibles predictores o intermediarios de ASCVD), también se asocian con un riesgo correspondientemente menor de enfermedad coronaria. Estos hallazgos proporcionan una evidencia contundente de que el colesterol-LDL tiene una asociación causal con el riesgo de enfermedad coronaria y

que el efecto causal del colesterol-LDL sobre la ASCVD es en gran medida independiente del mecanismo por medio del cual el colesterol-LDL se reduce².

Estudios observacionales

Distintos metaanálisis de estudios observacionales han informado una asociación continua entre la magnitud absoluta de la exposición a los niveles plasmáticos de colesterol-LDL y el riesgo de ASCVD. El grupo *Emerging Risk Factors Collaboration* mostró que la concentración plasmática de colesterol-LDL se asoció con un mayor riesgo de infarto de miocardio (IM) no fatal o muerte por enfermedad coronaria³.

Estudios clínicos

La evidencia clínica más convincente de causalidad la proporcionan los ensayos clínicos aleatorizados que evalúan el efecto de las terapias que reducen el colesterol-LDL sobre el riesgo de eventos cardiovasculares (CV) (Fig. 1). En un metaanálisis de datos de participantes individuales de 26 ensayos con estatinas que incluyeron a casi 170,000 personas, el tratamiento con una estatina se asoció con una reducción proporcional del 22% en el riesgo de eventos CV mayores por 39 mg/dl de reducción en colesterol-LDL durante una mediana de cinco años de tratamiento³. El efecto fue algo menor durante el primer año de tratamiento, seguido de una reducción proporcional consistente del 22-24% en eventos CV por 39 mg/dl de reducción en el colesterol-LDL durante cada año posterior de tratamiento. La magnitud de este efecto fue independiente del nivel inicial de colesterol-LDL, similar entre personas con y sin enfermedad CV preexistente al inicio del estudio, y notablemente consistente en todos los subgrupos estudiados².

También se ha demostrado que otras terapias no estatinas, que reducen el colesterol-LDL, reducen el riesgo de eventos CV en grandes ensayos clínicos de desenlaces CV. El estudio IMPROVE-IT⁴ demostró que la ezetimiba añadida al tratamiento con estatina, comparado con solo la estatina, redujo

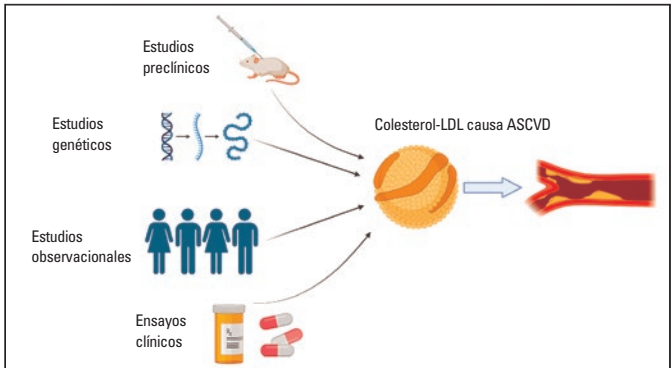


Figura 1. El colesterol-LDL causa enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Diferentes estudios preclínicos, genéticos, observacionales y de ensayos clínicos confirma la asociación causal entre los niveles de colesterol-LDL y el riesgo de desarrollar ASCVD (cortesía de Daniel Elias López). ASCVD: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; colesterol-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad.

los niveles de colesterol-LDL en 16 mg/dl y se asoció con una reducción del 6.5% en eventos CV mayores. El estudio FOURIER⁵ demostró que el evolocumab, un anticuerpo monoclonal contra la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), añadido a una estatina redujo el colesterol-LDL en 53 mg/dl. Esta reducción se asoció a una menor incidencia de desenlaces como muerte CV, IM o enfermedad cerebrovascular isquémica en un 20%². La mediana de colesterol-LDL en el grupo con evolocumab fue de 30 mg/dl.

En conclusión, la evidencia actual muestra que el colesterol-LDL está asociado causalmente con la ASCVD.

TRIGLICÉRIDOS Y COLESTEROL REMANENTE (COLESTEROL CONTENIDO EN LAS LIPOPROTEÍNAS RICAS EN TRIGLICÉRIDOS)

Desde el punto de vista fisiopatológico, los triglicéridos no han mostrado estar asociados con el desarrollo de la placa aterosclerótica (pueden promover un estado de inflamación de

bajo grado local durante el metabolismo de los ácidos grasos libres y contribuir con la aterosclerosis). Sin embargo, el colesterol contenido en las lipoproteínas ricas en triglicéridos (colesterol remanente) puede penetrar el endotelio (como el colesterol-LDL) y participar en el proceso de generación de aterosclerosis⁶. EL 80-90% de los triglicéridos están unidos a las lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad [VLDL]), por lo que sus niveles son un buen marcador de los niveles de colesterol remanente⁷⁻¹⁰.

Estudios genéticos

Estudios genéticos, estudios de asociación del genoma completo (GWAS, *Genome-Wide Association Studies*) y estudios de aleatorización mendeliana han demostrado que existe relación causal entre los triglicéridos y las lipoproteínas ricas en triglicéridos (colesterol remanente) con el riesgo de ASCVD¹¹. En un estudio de aleatorización mendeliana se demostró que el incremento de 39 mg/dl de colesterol remanente determinado genéticamente se asoció con mayor riesgo de ASCVD cuando se comparó con el mismo incremento de colesterol-LDL¹².

Estudios observacionales

Diferentes estudios observacionales que han demostrado la asociación entre los niveles elevados de triglicéridos y las lipoproteínas ricas en triglicéridos y el riesgo de desarrollar ASCVD⁶. Sin embargo, al ajustar por distintas lipoproteínas, los riesgos disminuyen³. En una revisión sistemática y meta-regresión se evaluaron diferentes agentes terapéuticos dirigidos a disminuir niveles de triglicéridos y colesterol remanente (fibratos, ácidos grasos omega 3 y niacina), así como estatinas para reducir el colesterol-LDL.

Estudios clínicos

Los estudios de disminución de triglicéridos con fármacos no estatinas demostraron una reducción en la magnitud de eventos CV similar a la de reducción de colesterol-LDL con

estatinas¹³. En el estudio REDUCE-IT se incluyeron pacientes con enfermedad CV establecida o diabetes y factores de riesgo usando estatinas. El estudio evaluó la adición de etilo de icosapento (omega 3 purificado) a dosis de 4 g/día, comparado con placebo. El grupo de etilo de icosapento tuvo una reducción de eventos CV del 25% incluso en pacientes tratados con estatinas y en metas de LDL¹⁴. Interesantemente, los pacientes con etilo de icosapento también presentaron una mayor reducción de los marcadores de inflamación de bajo grado comparado con el grupo placebo.

Por otro lado, el estudio PROMINENT evaluó si la adición de pemafibrato comparado con placebo podría reducir el riesgo de ASCVD en personas con diabetes y alto riesgo CV¹⁵. El estudio tuvo que detenerse de manera prematura por falta de eficacia. Aunque los pacientes con pemafibrato tuvieron una reducción importante de los niveles de triglicéridos y colesterol remanente (de mayor magnitud que los participantes del estudio REDUCE IT), presentaron elevación de las cifras de colesterol-LDL, colesterol no vinculado a lipoproteínas de alta densidad (colesterol-no HDL) y de apolipoproteína B (apoB). En el balance global de la reducción de los lípidos, lipoproteínas y apo del estudio PROMINENT, las personas con pemafibrato tuvieron una mayor concentración de colesterol y partículas aterogénicas^{16,17}. Recordemos que el colesterol remanente + el colesterol-LDL dan por resultado el colesterol-no HDL. Del mismo modo, la suma de partículas remanentes y de partículas LDL da por resultado a los niveles de apoB.

En conclusión, aunque los estudios genéticos y observacionales han mostrado que los niveles elevados de colesterol remanente y triglicéridos se asocian con el riesgo de desarrollar ASCVD, los ensayos clínicos han fallado en mostrar una reducción del riesgo CV con fármacos reductores de estas lipoproteínas y lípidos (Fig. 2). Sin embargo, hay evidencia de que el colesterol remanente puede ser un mejor predictor de eventos CV, sobre todo en enfermedades como diabetes, obesidad y enfermedad renal crónica¹⁶⁻¹⁸. Los nuevos fármacos que reducen el colesterol remanente y los triglicéridos también han demostrado reducir el colesterol-no HDL y la

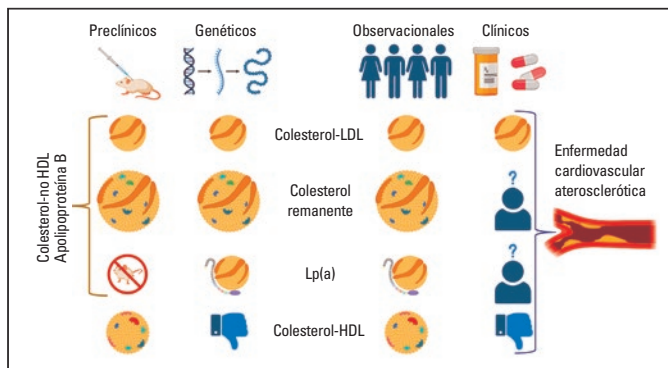


Figura 2. Evidencia sobre las distintas lipoproteínas y el riesgo de desarrollar ASCVD. Se muestran los estudios que han sido completados en sus diferentes etapas. En el caso del colesterol-LDL, todos los estudios han confirmado la asociación causal entre los niveles de colesterol-LDL y el riesgo de ASCVD. En el caso de los ensayos clínicos de desenlaces cardiovasculares con colesterol remanente y Lp(a) aún se están llevando a cabo. Los estudios genéticos y clínicos de desenlaces cardiovasculares con HDL mostraron no eficacia (cortesía de Daniel Elías López). ASCVD: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; colesterol-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; colesterol-HDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad; colesterol-no HDL: colesterol no vinculado a lipoproteínas de alta densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; Lp(a): lipoproteína(a).

apoB, por lo que son una promesa terapéutica para reducir el riesgo residual de ASCVD¹⁹⁻²⁰.

COLESTEROL-NO HDL Y APOLIPROTEÍNA B

El colesterol-no HDL estima la cantidad total de colesterol contenida en todas las lipoproteínas que contienen apoB (colesterol-LDL [incluyendo la subfracción pequeñas y densas], VLDL, quilomicrones, Lp(a) y colesterol remanente) y que son aterogénicas. Su cálculo es fácil: colesterol total menos colesterol-HDL. Los niveles de colesterol-no HDL en sangre están fuertemente asociadas con el riesgo a largo plazo de ASCVD²⁰. Por otro lado, la medición de la apoB permite una estimación del número total de partículas aterogénicas en el plasma. Existe evidencia que sugiere que tanto el colesterol-no HDL como la apoB podrían ser considerados mejores predictores de riesgo

CV que el colesterol-LDL, sobre todo en aquellos pacientes con enfermedades cardiometabólicas como obesidad, diabetes, síndrome metabólico y enfermedad renal crónica^{16,17,21}. La evidencia de estudios observacionales, ensayos clínicos aleatorizados y de aleatorización mendeliana fue suficiente para que las guías de la Sociedad Europea de Aterosclerosis/Sociedad Europea de Cardiología concluyeran que la apoB y el colesterol-no HDL son considerados objetivos secundarios después del colesterol-LDL^{1,22}. En un estudio genético que empleó aleatorización mendeliana multivariable, se demostró que la apoB tiene un papel causal más significativo en la enfermedad coronaria aterosclerótica en comparación con el colesterol-LDL²².

Datos recientes que han comparado el colesterol-no HDL y la apoB mostraron que la apoB es el marcador más preciso de riesgo CV. Además, la apoB y el colesterol-no HDL es mejor como objetivo en pacientes con hipertrigliceridemia leve a moderada (175-880 mg/dl), diabetes, obesidad o síndrome metabólico²³. El estudio *Apoprotein-related Mortality Risk* (AMORIS) confirma la superioridad de la apoB frente al colesterol-LDL para predecir el riesgo de IM mortal entre 175,553 sujetos en Suecia²⁴.

En un gran estudio de aleatorización mendeliana en más de 440,000 participantes del Biobanco del Reino Unido se probaron variantes genéticas independientes asociadas con colesterol-LDL, apoB, triglicéridos, colesterol-HDL y apoA-I para determinar su posible papel causal en la incidencia de enfermedad coronaria. En un modelo multivariante se demostró que la apoB está fuertemente asociada con el riesgo de enfermedad coronaria y atenúa al cero las estimaciones del efecto para todas las demás entidades. Estos resultados han sido confirmados por otros estudios de aleatorización mendeliana y estudios de cohortes prospectivos²⁵⁻²⁸ (Tabla 1).

COLESTEROL-HDL

Las partículas de HDL son complejas en cuanto a su composición y función. Cargan una cantidad importante de proteínas y lípidos. A diferencia del colesterol-LDL, el colesterol-HDL no ha mostrado por evidencia de estudios genéticos y de

Tabla 1. Comparación de características: colesterol-LDL, colesterol-no HDL y apoB

Característica	colesterol-LDL	colesterol-no HDL	apoB
Predictor de riesgo cardiovascular	+	++	+++
Aterogenicidad	++	++	+++
Número de lipoproteínas aterogénicas	+	++	+++
Colesterol aterogénico	++	+++	+
Objetivo de tratamiento con estatinas	+	++	+++
Factibilidad de medición	++	+++	+

apoB: apolipoproteína B; colesterol-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; colesterol-no HDL: colesterol no vinculado a lipoproteínas de alta densidad.

ensayos clínicos una asociación con menor riesgo de ASCVD. Sin duda, la composición y la funcionalidad de las HDL sigue siendo un área de gran interés en la lipidología.

Estudios genéticos y observacionales (incluyendo funcionalidad de HDL)

La asociación inversa entre los niveles plasmáticos de colesterol-HDL y el riesgo de evento CV es una de las más consistentes y reproducibles en estudios observacionales. Sin embargo, los niveles de colesterol-HDL y el riesgo de distintas enfermedades guarda una forma en U, es decir, tanto los niveles bajos pero también los elevados se asocian con varias patologías y mortalidad. Los estudios de aleatorización mendeliana no han aportado evidencia convincente que respalden la asociación causal entre los niveles bajos de colesterol HDL y el riesgo de ASCVD^{1,29,30}. Los GWAS han identificado una variedad de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) asociados con los niveles de colesterol-HDL. Los estudios de aleatorización mendeliana pueden utilizar estos SNP como sustitutos de la concentración genética de colesterol-HDL y puede probar si los menores/mayores niveles se asocian con ASCVD. En un estudio de consorcios genéticos se identificaron 185 variantes

asociadas con niveles de colesterol-LDL, colesterol-HDL y triglicéridos³¹. Se encontró que el colesterol-LDL y los triglicéridos, pero no el colesterol-HDL, estaban causalmente asociados con el riesgo de ASCVD. Otro estudio de aleatorización mendeliana utilizó los datos de consorcios genéticos disponibles, y después de tener en cuenta los efectos pleiotrópicos de los instrumentos genéticos, concluyeron que el colesterol-HDL determinado genéticamente no se traducía en riesgo de ASCVD³². Finalmente, un estudio de aleatorización mendeliana utilizó recursos del Biobanco del Reino Unido para abordar los fenotipos lipídicos concluyó que las lipoproteínas asociadas a la apoA-I (colesterol-HDL) no son antiaterogénicas³².

Por lo tanto, parece que el colesterol-HDL no es solo un transportador de colesterol, sino que posee varias propiedades funcionales como el eflujo de colesterol, capacidad antiinflamatoria, antioxidante e inmunomoduladora³⁰. La capacidad de eflujo de colesterol mediada por HDL (una herramienta para medir la funcionalidad de las HDL, que es diferente a su concentración), se refiere a la capacidad de las partículas HDL para inducir la salida de colesterol a través de transportadores como ABCA1, ABCG1 y SR-BI y mediante difusión pasiva de las células (transporte en reversa del colesterol). El eflujo de colesterol representa el paso inicial del transporte en reversa del colesterol desde los macrófagos, un proceso que puede prevenir y revertir la aterosclerosis. Los niveles de colesterol-HDL no reflejan ni la capacidad ni la intensidad del transporte en reversa del colesterol. Un metaanálisis mostró que el eflujo de colesterol se asoció inversamente con eventos de ASCVD, independientemente del colesterol-HDL³³. En la actualidad, esta técnica no está disponible como herramienta clínica, pero abre la oportunidad de evaluar la funcionalidad de las HDL, que podría brindar mayor información sobre desenlaces cardiovasculares y no cardiovasculares que la sola medición de los niveles de colesterol HDL.

Estudios clínicos

Por la evidencia observacional previa, se planearon y realizaron ensayos clínicos con fármacos para incrementar los

niveles de colesterol-HDL, asumiendo que los niveles elevados podrían ser protectores contra eventos CV. La niacina, un fármaco que aumenta los niveles de colesterol-HDL en un 25%, no mostró beneficio para reducir eventos CV³⁴. Fármacos conocidos como inhibidores de la proteína que transfiere ésteres de colesterol (CETP por sus siglas en inglés) tienen la capacidad de incrementar los niveles de colesterol-HDL de forma importante. Sin embargo, los ensayos clínicos han fallado en demostrar una reducción de los eventos CV, a pesar de un incremento importante del colesterol-HDL^{35,36} (Fig. 2).

Por lo aprendido hasta ahora, sabemos que las partículas HDL son complejas en composición y funcionalidad. Aunque los estudios clínicos para aumentar los niveles de colesterol-HDL no mostraron beneficio CV, las nuevas terapias que se enfocan en la funcionalidad de las HDL podrían tener beneficios CV y no CV.

LIPOPROTEÍNA(A)

La lipoproteína (Lp[a]) consta de una partícula central similar a la LDL y la glucoproteína apo(a), que están unidas covalentemente entre sí. Los estudios sobre gemelos y familias sugieren que entre el 90 y el 95% de la variación en los niveles de Lp(a) es hereditaria. La distribución de los niveles de Lp(a) en la población es extremadamente amplia, con un rango desde < 0.1 mg/dl hasta > 200 mg/dl. La concentración de Lp(a) está influenciada principalmente por el tamaño de las isoformas de apo(a), que son causadas por una variación del número de copias codificante en el gen *LPA*³⁷. Este número de copias codificante contiene de 1 hasta 40 dominios *kringle IV* (KIV) similares al plasminógeno, las llamadas repeticiones KIV, lo que lleva a una alta heterogeneidad de la distribución de la isoforma apo(a) en las poblaciones³⁸.

Estudios genéticos y observacionales

Los estudios de aleatorización mendeliana han demostrado de manera consistente que la exposición a una concentración

elevada de Lp(a) a lo largo de la vida tiene una fuerte asociación causal de riesgo de enfermedad CV. En 2009, nueva evidencia genética de que la Lp(a) era una causa directa de enfermedad CV al igual que el colesterol-LDL, inició la segunda edad de oro en la investigación y el interés clínico en la Lp(a)³⁹. El aumento del riesgo de IM asociado con niveles genéticamente elevados de Lp(a) se observó consistentemente en tres grandes estudios independientes, incluido un estudio prospectivo de la población danesa, un estudio transversal de la población general y un estudio de casos y controles. El genotipo KIV-2 explicó el 21 y el 27% de la variación de la concentración de Lp(a) total en dos cohortes danesas. Estos hallazgos son consistentes con una asociación causal de niveles elevados de Lp(a) con un mayor riesgo de IM³⁹.

Lp(a) y enfermedad de la válvula aórtica: en un GWAS⁴⁰ se encontró que una variante genética en el locus *LPA* (que genera niveles elevados de Lp(a)) se asoció con calcificación y estenosis aórtica en dos cohortes independientes. Los estudios de aleatorización mendeliana proporcionaron pruebas sólidas de una asociación causal entre los niveles circulantes de Lp(a) y el de calcificación de la válvula aórtica⁴¹.

Estudios clínicos

Debido a la evidencia de estudios observacionales y genéticos sobre la asociación entre los niveles elevados de Lp(a) con el riesgo de ASCVD, se han diseñado terapias basadas en ARN para disminuir los niveles de Lp(a). Los estudios sobre desenlaces CV se están realizando en la actualidad (estudios HORIZON y OCEAN), por lo que, hasta el momento, el tratamiento de las personas con niveles elevados de Lp(a) se basa en tratar los demás factores de riesgo CV. En los siguientes meses veremos si reducir los niveles de Lp(a) farmacológicamente reduce los eventos de ASCVD.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mach F, Al E. Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. *Rev Española Cardiol.* 2020;73(5):403.e1-403.e70.

2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72.
3. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302(18):1993.
4. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97.
5. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22.
6. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res*. 2016;118(4):547-63.
7. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007;298(3):299-308.
8. Generoso G, Janovsky CCP, Bittencourt MS. Triglycerides and triglyceride-rich lipoproteins in the development and progression of atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019;26(2):109-16.
9. Elías-López D, Doi T, Nordestgaard BG, Kobylecki CJ. Remnant cholesterol and low-grade inflammation jointly in atherosclerotic cardiovascular disease: implications for clinical trials. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2024;27(2):125-35.
10. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10 158 Incident cases among 262 525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007;115(4):450-8.
11. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):427-36. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):987-8.
12. Björnson E, Adiels M, Taskinen MR, Burgess S, Rawshani A, Borén J, et al. Triglyceride-rich lipoprotein remnants, low-density lipoproteins, and risk of coronary heart disease: a UK Biobank study. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4186-95.
13. Marston NA, Giugliano RP, Im KA, Silverman MG, O'Donoghue ML, Wiviott SD, et al. Association between triglyceride lowering and reduction of cardiovascular risk across multiple lipid-lowering therapeutic classes. *Circulation*. 2019;140(16):1308-17.
14. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22.
15. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, et al. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2022;387(21):1923-34.
16. Elías-López D, Wadström BN, Vedel-Krogh S, Kobylecki CJ, Nordestgaard BG. Impact of remnant cholesterol on cardiovascular risk in diabetes. *Curr Diab Rep*. 2024;24(12):290-300.

17. Miller M. Pemafibrate and other triglyceride-lowering therapies to reduce risk of cardiovascular and metabolic disease. *Curr Opin Cardiol.* 2024;39(4):286-91.
18. Elías-López D, Vedel-Krogh S, Kobylecki CJ, Wadström BN, Nordestgaard BG. Impaired renal function with higher remnant cholesterol related to risk of atherosclerotic cardiovascular disease: CGPS. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024 Oct 24. doi: 10.1161/ATVBAHA.124.321387. Online ahead of print.
19. Rosenson RS, Gaudet D, Hegele RA, Ballantyne CM, Nicholls SJ, Lucas KJ, et al. Zodasiran, an RNAi therapeutic targeting ANGPTL3, for mixed hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 2024;391(10):913-25.
20. Ballantyne CM, Vasas S, Azizad M, Clifton P, Rosenson RS, Chang T, et al. Plozasiran, an RNA interference agent targeting APOC3, for mixed hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 2024;391(10):899-912.
21. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, Salomaa V, Kee F, Sans S, et al. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet.* 2019;394(10215):2173-83.
22. Raja V, Aguiar C, Alsayed N, Chibber YS, ElBadawi H, Ezhov M, et al. Non-HDL-cholesterol in dyslipidemia: Review of the state-of-the-art literature and outlook. *Atherosclerosis.* 2023 Oct;383:117312.
23. Sniderman AD, Dufresne L, Pencina KM, Bilgic S, Thanassoulis G, Pencina MJ. Discordance among apoB, non-high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides: implications for cardiovascular prevention. *Eur Heart J.* 2024;45(27):2410-8.
24. Richardson TG, Sanderson E, Palmerid TM, Korpelaid MA, Ference BA, Smith GD, et al. Evaluating the relationship between circulating lipoprotein lipids and apolipoproteins with risk of coronary heart disease: A multivariable Mendelian randomisation analysis. *PLoS Med.* 2020;17(3):1-22.
25. Behbodikhah J, Ahmed S, Elyasi A, Kasselman LJ, De Leon J, Glass AD, et al. Apolipoprotein b and cardiovascular disease: Biomarker and potential therapeutic target. *Metabolites.* 2021;11(10):690.
26. Galimberti F, Casula M, Olmastroni E. Apolipoprotein B compared with low-density lipoprotein cholesterol in the atherosclerotic cardiovascular diseases risk assessment. *Pharmacol Res.* 2023;195(May):106873.
27. Khan SU, Khan MU, Valavoor S, Khan MS, Okunrintemi V, Mamas MA, et al. Association of lowering apolipoprotein B with cardiovascular outcomes across various lipid-lowering therapies: Systematic review and meta-analysis of trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(12):1255-68.
28. Pencina MJ, D'Agostino RB, Zdrojewski T, Williams K, Thanassoulis G, Furberg CD, et al. Apolipoprotein B improves risk assessment of future coronary heart disease in the Framingham heart study beyond LDL-C and non-HDL-C. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(10):1321-7.
29. Sniderman AD, Toth PP, Thanassoulis G, Furberg CD. An evidence-based analysis of the National Lipid Association recommendations concerning non-HDL-C and apoB. *J Clin Lipidol.* 2016;10(5):1248-58.
30. von Eckardstein A, Nordestgaard BG, Remaley AT, Catapano AL. High-density lipoprotein revisited: biological functions and clinical relevance. *Eur Heart J.* 2023;44(16):1394-407.
31. Knoblauch H, Bauerfeind A, Toliat MR, Becker C, Luganskaja T, Günther UP, et al. Haplotypes and SNPs in 13 lipid-relevant genes explain most of the genetic variance in high-density lipoprotein and low-density lipoprotein cholesterol. *Hum Mol Genet.* 2004;13(10):993-1004.

32. Kjeldsen EW, Thomassen JQ, Frikke-Schmidt R. HDL cholesterol concentrations and risk of atherosclerotic cardiovascular disease - Insights from randomized clinical trials and human genetics. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2022;1867(1):159063.
33. Soria-Florido MT, Schröder H, Grau M, Fitó M, Lassale C. High density lipoprotein functionality and cardiovascular events and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2020;302:36-42.
34. AIM-HIGH Investigators; Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2255-67.
35. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al.; dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367(22):2089-99.
36. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, et al.; ACCELERATE Investigators. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1933-42.
37. Mack S, Coassin S, Rueedi R, Yousri NA, Seppälä I, Gieger C, et al. A genome-wide association meta-analysis on lipoprotein (a) concentrations adjusted for apolipoprotein (a) isoforms. *J Lipid Res*. 2017;58(9):1834-44.
38. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: Insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res*. 2016;57(11):1953-75.
39. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein (a). *J Am Med Assoc*. 2009;301(22):2331-9.
40. Psaty BM, O'Donnell CJ, Gudnason V, Lunetta KL, Folsom AR, Rotter JJ, et al. Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2(1):73-80.
41. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2013;368(6):503-12.

Diagnóstico y manejo de las dislipidemias primarias

Margarita Torres Tamayo y Ivette Cruz Bautista

¿CÓMO SE REALIZA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR?

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un desorden del metabolismo de lípidos que resulta en niveles altos de colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad (colesterol-LDL) desde el nacimiento. Está asociado con un riesgo aumentado de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) prematura, por lo que la detección y tratamiento oportuno es crucial¹. Se considera que la HF heterocigota (HFHe) se presenta en 1:315 individuos y la HF homocigota (HFHo) en 1:260,000-360,000 individuos².

Genética

El patrón de herencia puede ser autosómica semidominante (genes *LDL*, *APOB*, *PCSK9*, *APOE*) o autosómico recesivo (*LDLRAP1*). En el 90% de los casos las mutaciones se presentan en el gen del receptor de LDL y, en menor grado, en los genes de la apolipoproteína B (apoB) (5-9%), la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) (1-3%), la apoE (0.5%) y la proteína adaptadora del receptor de LDL 1 (LDLRAP1) (< 1%)²⁻⁴. También existe el patrón poligénico, que tiene menor gravedad bioquímica. La HF se clasifica heterocigota o monoalélica cuando solo un alelo está afectado por variantes patogénicas u homocigota o

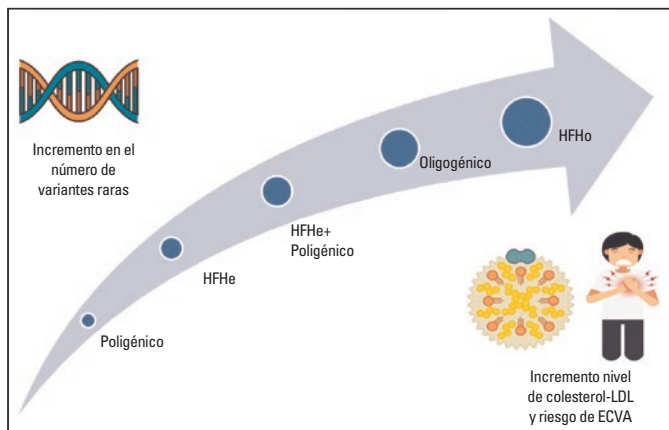


Figura 1. Espectro genético de la hipercolesterolemia familiar (adaptada de Bonilha et al., 2023²⁹). colesterol-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigota; HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigota.

idénticas cuando están los dos alelos afectados por variantes patogénicas o bien hay dos genes afectados (dobles heterocigotos o digénicas) o dos variantes bialélicas diferentes en el mismo gen (heterocigotos compuestos)^{5,6}. Además, un individuo afectado heterocigoto puede tener de forma adicional un patrón poligénico que incrementa su nivel de riesgo (Fig. 1)^{2,5}. El diagnóstico se basa en criterios fenotípicos y genéticos obtenidos del puntaje de varias escalas como la de la Red de Clínicas de Lípidos de Holanda, Simon Broome, *Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths* (MEDPED), *National Lipid Association* (NLA), y criterios canadienses, entre otros^{1,7}. En la tabla 1 se encuentran los de la Red de Clínicas de Holanda, los cuales han mostrado buena sensibilidad y especificidad de lípidos de¹.

Clínica

Respecto al cuadro clínico existe una heterogeneidad fenotípica en HF. En la figura 2 se resumen los criterios clínicos y genéticos más relevantes de la HFHe y HFHo^{2,6}.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) para la hipercolesterolemia familiar

	Puntuación*
Historia familiar	
a) Familiar de primer grado con enfermedad cardiovascular prematura (< 55 años varón; < 60 años mujer)	1
b) Familiar de primer grado con colesterol-LDL > percentil 95	1
c) Familiar de primer grado con xantomas tendinosos o arco corneal	2
d) Niños < 18 años con colesterol-LDL > percentil 95	2
Historia personal	
a) El paciente tiene historia de enfermedad coronaria precoz (< 55 años varón; < 60 años mujer)	2
b) El paciente tiene historia de enfermedad cerebrovascular o arterial periférica precoz (< 55 años varón; < 60 años mujer)	1
Examen físico	
a) Xantomas tendinosos	6
b) Arco corneal en pacientes < 45 años	4
Datos bioquímicos (colesterol-LDL en mg/dl)	
> 330	8
250-329	5
190-249	3
155-189	1
Análisis genético ADN	
a) Mutación funcional en los genes <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> o <i>PCSK9</i>	8

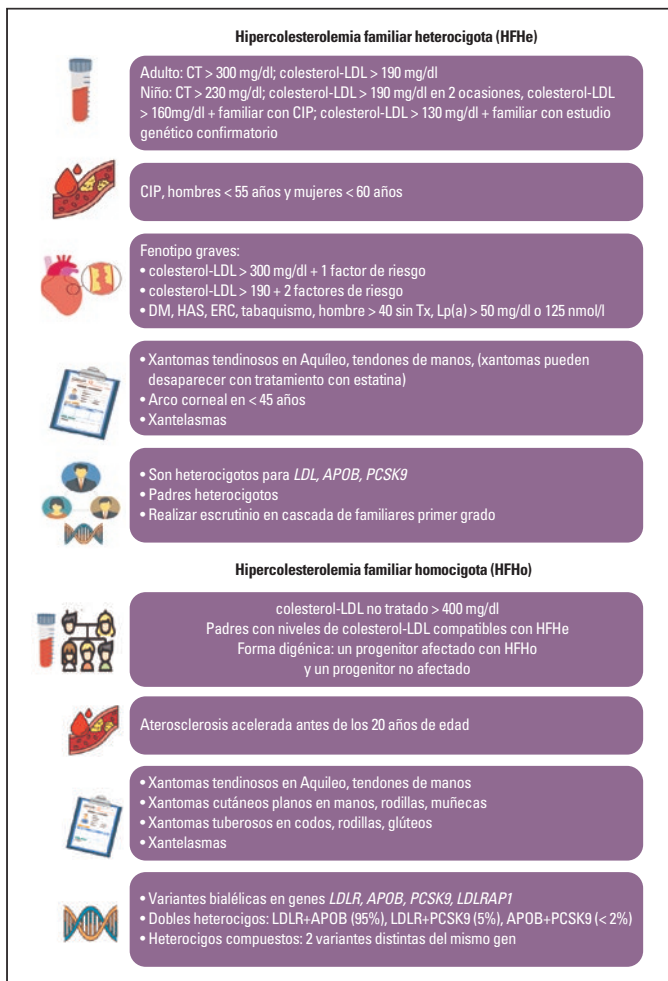
*Puntuación: 8 puntos = diagnóstico cierto; 6-7 puntos = probable; 3-5 puntos = posible; < 3 puntos = improbable.

colesterol-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad.

Adaptada de ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies, 2019¹.

Escrutinio

Una vez detectado el caso índice, se debe realizar el tamizaje en cascada a familiares de primer grado o bien en cascada en reversa (padres y hermanos) en caso de población



pediátrica. Se recomienda hacer escrutinio en: a) adultos con colesterol total (CT) > 300 mg/dl o colesterol-LDL > 190 mg/dl, y b) niños con CT > 230 mg/dl o colesterol-LDL > 160 mg/dl. En ambos casos se recomienda buscar familiar con cardiopatía isquémica prematura, cardiopatía isquémica prematura individual o en familiar de primer grado, presencia de xantomas^{1,8}.

Tratamiento

Tratamiento no farmacológico

Las medidas no farmacológicas consisten en una dieta saludable como la dieta mediterránea, *Dietary Pattern to Stop Hypertension* (DASH), entre otras, la actividad física diaria tanto cardiovascular como de resistencia 150 min a la semana de intensidad moderada o 75 min/sem de intensidad vigorosa, el control del peso y de todos los factores de riesgo cardiometabólicos (p. ej., abandono del tabaco)⁷⁻¹⁰.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico (Tabla 2) es indispensable y está enfocado a la reducción de los niveles de colesterol-LDL y el riesgo cardiovascular. El riesgo cardiovascular es alto y si hay ECVA es muy alto, por lo que se requiere iniciar con terapia dual o incluso triple terapia para alcanzar las metas de colesterol-LDL^{7,9,10}. Fármacos como estatinas, ezetimiba, anticuerpos anti-PCSK9, así como los nuevos agentes ácido bempedoico, siRNA anti-PCSK9 como inclisiran y anticuerpos anti-angiopoyetina 3 (ANGPTL3) como evinacumab son las opciones que considerar; la aféresis de colesterol-LDL es una alternativa no disponible en México, utilizada en países europeos para pacientes con HFHo con función nula del receptor LDL^{4,7-9,11}. Las vacunas anuales y la terapia basada en edición genética ADN por medio de la tecnología de CRISPR/CAS9 para control de por vida aún están en estudio¹². En la figura 3 se describe la ruta terapéutica de la HFHe y HFHo^{7,9,10}.

Tabla 2. Fármacos en hipercolesterolemia heterocigota

Fármaco	Mecanismo de acción	Potencia reducción LDL
Estatinas alta dosis, alta intensidad (EAA) <ul style="list-style-type: none"> • Atorvastatina 40-80 mg • Rosuvastatina 20-40 mg 	Inhibición de HMG-CoA reductasa	-50%
Ezetimiba	Bloquea la acción del receptor intestinal Niemann Pick Like 1 impidiendo la absorción de colesterol y su transporte hacia el hígado	-20%
Ácido bempedoico	Inhibición de ATP CITRATO LIASA	-20%
iPCSK9 <ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos monoclonales 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición de la unión de PCSK9 con el receptor de LDL, lo que impide su degradación y favorece la captación de colesterol-LDL con su receptor. 	-60%
<ul style="list-style-type: none"> • siRNA 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición de la transcripción de ARN de la proteína blanco, actúan en el nucleo 	-54%
Inhibidores de ANGPTL3 <ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos monoclonales 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición de LPL y lipasa hepática, aumento catabolismo remanes de colesterol a través de sus receptores hepaticos, inhibición de formación de partículas VLDL 	-65%
<ul style="list-style-type: none"> • siRNA 	<ul style="list-style-type: none"> • Supresión de la expresión de los gen blanco mediante el corte del ARN mensajero (ARNm) com plementario en dos mitades, a través de la interacción de la hebra antisentido del siRNA con el complejo RISC (<i>RNA-induced silencing com plex</i>) evitando la traducción de la proteína 	-45%
Terapia dual <ul style="list-style-type: none"> • Estatina-ezetimiba • Estatina iPCSK9 • Ácido bempedoico + azetimiba 	Ya descrito	-65% -75% -40%
Terapia triple <ul style="list-style-type: none"> • Estatina-ezetimiba iPCSK9 • Estatina-eze/ácido bempedoico Dosis fijas	Ya descrito	-85% -80%

colesterol-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; iPCSK9: inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; siRNA: *small interfering RNA*.

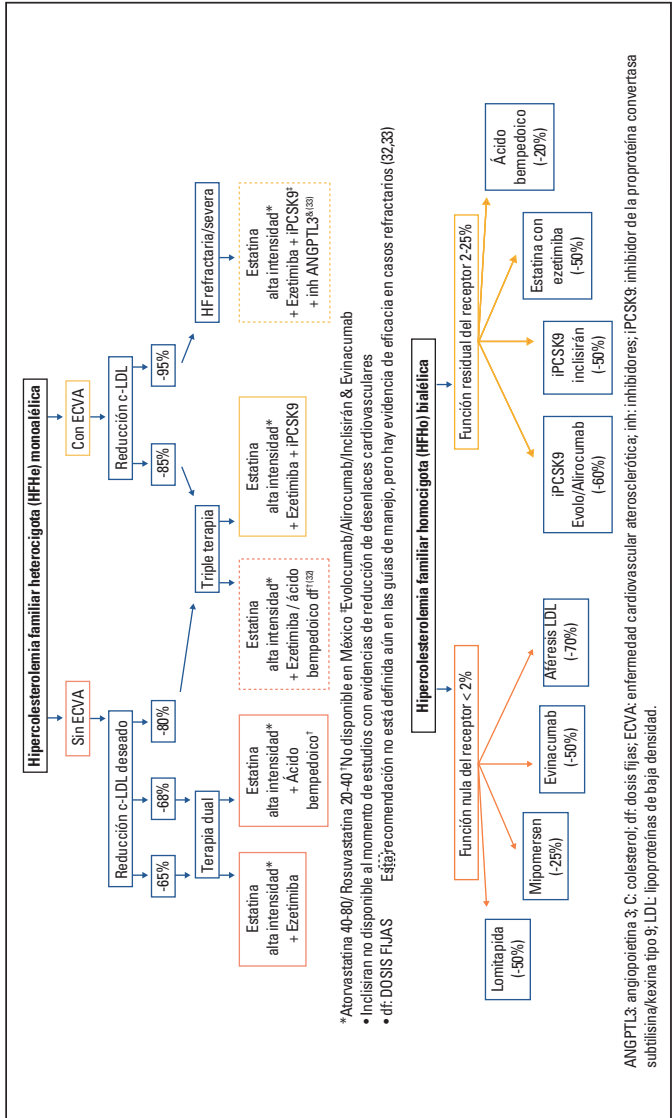


Figura 3. Algoritmo de tratamiento de la FHHe y la FHHo.

¿CÓMO SE REALIZA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPERLIPIDEMIA FAMILIAR COMBINADA?

Clínica

La hiperlipidemia familiar combinada (HLFC) está asociada con la cardiopatía isquémica prematura; se caracteriza por la fluctuación en los niveles de lípidos a lo largo del tiempo en un mismo individuo, ya sea como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o hiperlipidemia mixta. Tiene elevación simultánea de los niveles plasmáticos de apoB por arriba del percentil 90 poblacional. En población mexicana esto significa apoB > 99 mg/dl en mujeres y > 108 mg/dl en hombres y niveles bajos de colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad (colesterol-HDL) por debajo de 40 mg/dl. Se requiere de la presencia de familiares de primer grado afectados con los distintos fenotipos (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hiperlipidemia mixta). Habitualmente se asocia a síndrome metabólico, obesidad y diabetes *mellitus* tipo 2¹³, aumentando de esta forma el riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad¹⁴.

Tratamiento

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico de la HLFC es similar al de otras dislipidemias, incluyendo cambios en el estilo de vida, plan de alimentación y ejercicio.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico incluye el uso de estatinas de alta intensidad, dado que el riesgo cardiovascular de quien padece HLFC es alto. Si no se llega a metas se debe considerar combinar estatinas con otros fármacos tales como ezetimiba, inhibidores de la PCSK9 (evocolumab,

alirocumab, inclisiran) y ácido bempedoico (no disponible en México a la fecha)¹⁴. En el fenotipo de dislipidemia mixta, cuando ya se llega a metas de colesterol-LDL y de colesterol-no HDL (se calcula: CT – colesterol-HDL; >100) y los triglicéridos (TG) persisten altos (> 150 mg/dl), están indicados los fibratos con excepción de gemfibrozilo, así como ácidos grasos omega 3 (en particular el ácido eicosapentil, no disponible en México). El objetivo terapéutico en el caso de alto riesgo y muy alto riesgo y extremadamente alto riesgo está indicado en la tabla 3.

¿CÓMO SE REALIZA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA GRAVE? (SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA FAMILIAR, SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA MULTIFACTORIAL)

La hipertrigliceridemia grave se define cuando los valores de TG están por arriba de 500 mg/dl, se denomina quilomicronemia cuando los valores están por arriba de 1,000 mg/dl. El riesgo de pancreatitis aguda se incrementa un 4% por cada 100 mg/dl arriba de 500 mg/dl¹⁵. El síndrome de quilomicronemia familiar (SCF) es una enfermedad monogénica rara con prevalencia de 1:100,000 donde existen solo quilomicrones. El principal riesgo son cuadros de pancreatitis recurrentes por el nivel de TG > 1,000 mg/dl. El síndrome de quilomicronemia multifactorial tiene una prevalencia de 1:600, predominan los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) tipo 1 se asocian a causas secundarias como síndrome metabólico, diabetes, etc. Está asociado con incremento del riesgo cardiovascular. La meta del tratamiento es bajar el riesgo cardiovascular en estos individuos.

Genética

El patrón de herencia es autosómico recesivo en el SCF. Las variantes patógenas bialélicas se presentan en el 80% en el gen de LPL, LMF1 5%, apoC-2 2%, GPIHBP1 (5%), apoA-5 (2%).

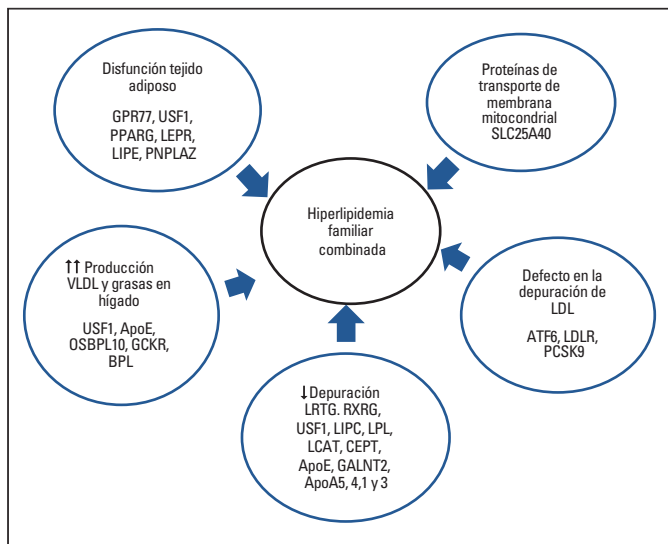


Figura 4. Proteínas candidatas asociadas a las alteraciones metabólicas que componen la hiperlipidemia familiar combinada (tomada de Taghizadeh et al., 2019³⁰).

Tabla 3. Riesgo cardiovascular y metas de tratamiento en dislipidemias primarias

	colesterol-LDL (mg/dL)	colesterol-no HDL (mg/dL)	apoB (mg/dL)	TG mg/dl
Moderado	< 100	< 130	< 100	< 150
Alto	< 70	< 100	< 80	< 150
Muy alto	< 55	< 85	< 65	< 150
Muy alto con ECVA recurrente	< 40	< 70	No definido	< 150

apo: apolipoproteína; colesterol-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; colesterol-no HDL: colesterol no vinculado a lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos.

También puede haber heterocigotos compuestos o dobles heterocigotos (Fig. 5).

El síndrome de quilomicronemia multifactorial es poligénico, variantes monoalélicas en los mismos genes canónicos del SCF

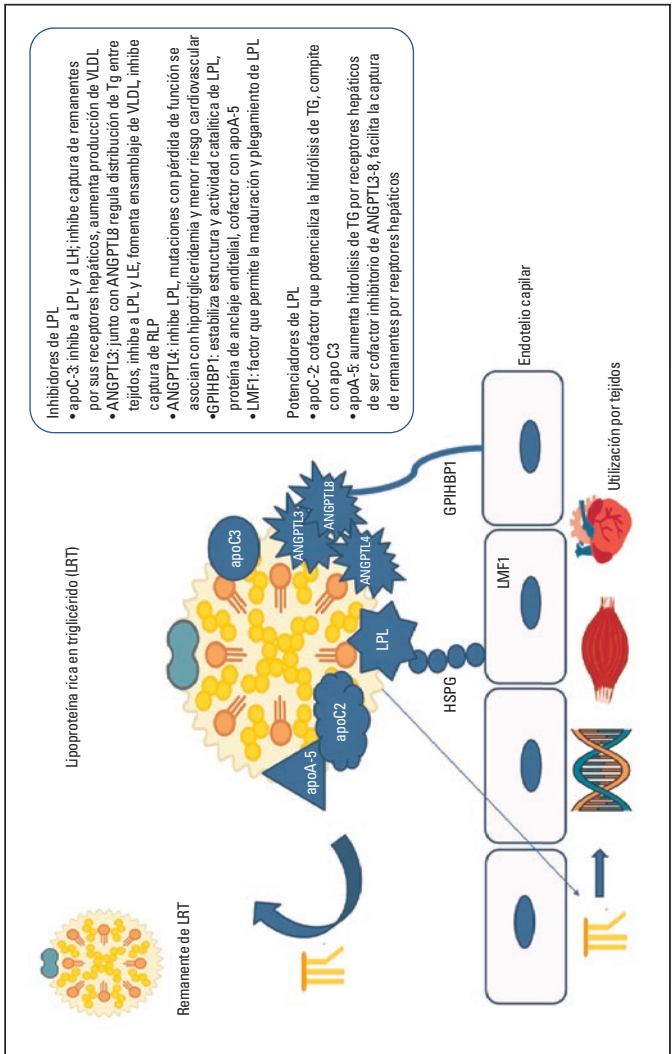


Figura 5. Efecto de los genes que alteran la función de LPL causales de síndrome de quilomicronemia familiar y multifactorial. ANGPTL: angiopoietina; apo: apolipoproteína; LE: lipasa endotelial; LPL: lipasa lipoproteica; RLP: partículas remanentes; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

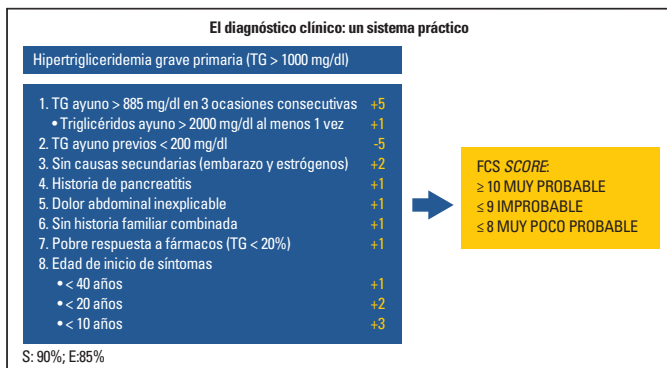


Figura 6. Escala de Moulin (adaptada de Moulin et al., 2018¹⁷). FCS: síndrome de quilomicronemia familiar; TG; triglicéridos.

más una serie de variantes comunes abundantes con pequeños efectos en distintos genes que regulan la concentración de TG¹⁶.

Clinica

El SCF se caracteriza por iniciarse en etapas tempranas de la vida (< 10 años de edad), con cuadros frecuentes de pancreatitis. El score de Moulin es una escala que permite identificar a los individuos con esta condición y un valor igual o mayor a 10 indica un diagnóstico muy probable¹⁷ (Fig. 6). El síndrome de quilomicronemia multifactorial no tiene un cuadro clínico específico y se presenta a mayor edad que el SCF. Se asocia con la presencia del síndrome metabólico, hígado graso y otras comorbilidades metabólicas como diabetes *mellitus*. Su perfil bioquímico puede mostrar valores de TG que oscilan entre 500 y > 1,000 mg/dl en combinación con factores secundarios, pero un 8.3% de estos casos tienen quilomicronemia refractaria que los hace confundir con SCF^{18,19}. Se describe un cuadro comparativo de estas dos entidades en la tabla 4².

Tabla 4. Comparativo entre el síndrome de quilomiconemia familiar y el síndrome de quilomiconemia multifactorial

	Síndrome de quilomiconemia familiar	Síndrome de quilomiconemia multifactorial
Lipoproteína causal	Quilomicrones	Quilomicrones, VLDL, remanentes de QM y de VLDL
Lípidos alterados	TG > 1000 mg/dL, colesterol-LDL, colesterol-HDL, apo B muy disminuidos	TG > 500-1000 mg/dL, colesterol-HDL disminuido, colesterol-LDL y APOB variable
Edad de inicio	Pediátrica < 10 años, adolescentes	Edad adulta predominante, adolescentes
Prevalencia	1:100,000 acorde a población estudiada	1:600 acorde a población estudiada
Patrón de herencia	Autosómica recesiva	Clusters familiares
Cuadro clínico y signos físicos	Náusea, vómito, vértigo, fatiga, trastorno cognitivo, dolor abdominal crónico no asociado a pancreatitis, lipemia retinalis (vasos retinianos de coloración blanca/rosada debido al acumulo de quilomicrones en la retina que no comprometen la agudeza visual), cuando los triglicéridos > 3000 mg/dl de forma persistente (> 3 años), xantomas eruptivos en zonas de presión, glúteos, brazos, codos, hepatoesplenomegalia	Náusea, vomito, vértigo, lipemia retinalis (rara), xantomas eruptivos (raro), fatiga
Pancreatitis	Múltiples eventos	Eventos de repetición, menor frecuencia que en SCF 1% de riesgo por año
Asociación con riesgo cardiovascular	Nula o casi nula	Evidencia de riesgo
Rol de factores de riesgo secundarios	Mínima	Mayor
Genética	Variantes bialélicas, dobles heterocigotos o heterocigotos compuestos en genes <i>LPL</i> , <i>LMFI</i> , <i>APOC2</i> , <i>GPIHBP1</i> , <i>ANGPTL3</i>	Variantes monoalélicas para genes <i>LPL</i> , <i>LMFI</i> , <i>APOC2</i> , <i>GPIHBP1</i> , <i>ANGPTL3</i> alto riesgo poligénico (variantes comunes excesivas con efectos pequeños en > 50 genes)
Diagnóstico	Clínico (Moulin Score 10) + genético cuando se tiene disponible	Clínico (Moulin score < 10) + genético (cuando se tiene disponible)

(Continúa)

Tabla 4. Comparativo entre el síndrome de quilomicronemia familiar y el síndrome de quilomicronemia multifactorial (continuación)

	Síndrome de quilomicronemia familiar	Síndrome de quilomicronemia multifactorial
Tratamiento	Dieta ultrarrestrictiva en grasa < 10% de la calorías totales, < 10-15 g de grasas totales Uso de aceites ricos en ácidos grasos de cadena media Falla al tratamiento farmacológico convencional, respuesta < 20%. Sin respuesta a fibratos, omega 3, inhibidores de ANGPTL3 Buena respuesta a inhibidores de apo C3	Buena respuesta en general a tratamiento no farmacológico (restricción de grasas y carbohidratos simples, alcohol), control de factores secundarios farmacológico (fibratos, omega 3), inh de apo C3, inhibidores de ANGPTL3 Tratamiento en futuro: agonistas de FGF21, ácido bempedoico

apo: apolipoproteína; colesterol-HDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad; colesterol-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; LPL: lipasa lipoproteica; QM: quilomicrones; SCF: síndrome de quilomicronemia familiar; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

Tratamiento

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico en el caso del SCF consiste en una dieta ultrarrestrictiva en grasa con < 10% de kcal o < 20 g de grasas, se opta por sustituir con ácidos grasos de cadena media, además de restricción total de alcohol y < 7% de azúcares simples. En el caso del síndrome de quilomicronemia multifactorial la dieta debe ser baja en grasas saturadas, < 1% de grasa trans, menos del 10% de azúcares simples con restricción total del alcohol cuando los TG > 300 mg/dl²⁰.

Tratamiento farmacológico

En el SCF no funcionan los fármacos que requieren actividad lipolítica de lipasas lipoproteicas (LPL) aun en menor grado, por lo que ni los fibratos ni los ácidos grasos omega 3 tienen lugar en este padecimiento, ya que en el SCF la actividad de LPL es nula o es menor al 20%, por lo que la terapia basada en ARN como los oligonucleótidos antisentido o los siRNA (*small interfering RNA*) son la mejor opción.

Se han desarrollado terapias basadas en moléculas de ácido nucleico de cadena simple que se unen al ARN mensajero en la célula e inducen su degradación o impiden su traducción, reduciendo la síntesis de la proteína objetivo, en particular apoC-3 (Fig. 5)²¹. Entre estos oligonucleótidos antisentido destacan el de segunda generación, volanesorsen (disponible en México), o el de tercera generación, olezarsen, que tiene un grupo galactosamina que reconoce a una asialoproteína específica en hígado, lo que le confiere mayor especificidad y menos efectos adversos, inhibe la producción de apoC-3, reduciendo de esta forma la producción de proteínas ricas en TG y aumentando su eliminación. Son capaces de reducir los TG en un 70-80%, la apoC-3 en un 80%, el colesterol-no HDL en un 45%, la apoB-48 en un 46% y los quilomicrones en un 80%, y aumentan el colesterol-HDL en un 46% y el colesterol-LDL en un 11%. Dentro de los efectos adversos destacan eritema en el sitio de inyección con ambos fármacos y plaquetopenia en el 48% de los sujetos con volanesorsen pero no con olezarsen²¹. Dentro de los siRNA anti-apoC-3 está el plozasirán, cuya eficacia en el estudio PALISADE mostró una reducción del 81% de TG, y en el estudio SHASTA de fase II en dosis de 50 mg cada tres meses con reducción de apoC-3 y TG del 74 y 72%, respectivamente^{22,23}.

En el caso del síndrome de quilomicronemia multifactorial, es relevante el control de todas las causas secundarias concomitantes (peso, dieta, síndrome metabólico, etc.), el tratamiento para la prevención de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (incluye estatinas y ezetimiba), así como fibratos y ácidos grasos omega 3 (dosis de 4 g/día), pero también están indicados en los casos más graves las terapias basadas en ARN (volanesorsen, olezarsen, plozasirán). A diferencia del SCF, en estos sujetos que tienen actividad de LPL > 20% sí son útiles los inhibidores de ANGPTL3 que requieren de LPL para actuar, tanto anticuerpos monoclonales como evinacumab y los siRNA anti-ANGPTL3 como zodasirán en dosis de 200 mg, que es capaz de reducir los TG en un 74%, el colesterol-no HDL en un 29%, la apoB en un 20%, remanentes en

un 82%, lipoproteína(a) en un 17% y el colesterol-LDL en un 24%, valores alcanzados a la semana 24. Como efecto adverso se observó un discreto incremento en el nivel de hemoglobina glucosilada del 0.3-0.66%^{24,25}. El solbinsirán y otros siRNA están en estudios fase II²⁶. Se están haciendo estudios con agonistas del factor de crecimiento fibroblástico 21. Aún están pendientes los estudios de desenlaces cardiovasculares en este grupo de fármacos.

¿CÓMO SE REALIZA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPOALFALIPOPROTEINEMIA?

La hipoalfalipoproteinemia aislada se caracteriza por presentar niveles bajos de colesterol-HDL, en hombres < 40 mg/dl y en mujeres < 50 mg/dl²⁷. Las causas secundarias son las más frecuentes, como tabaquismo, fármacos, enfermedades inflamatorias o evento de estrés físico seis semanas antes de la muestra. También puede estar asociada a hipertrigliceridemia en el caso de obesidad, síndrome metabólico, diabetes y resistencia a insulina, etc.²⁸, en estos contextos las partículas HDL son disfuncionales, lo que se asocia a un mayor riesgo cardiovascular²⁷.

Genética

Las causas primarias son raras y el nivel de colesterol-HDL está por debajo del percentil 10, alrededor de < 10-20 mg/dl²⁷ (Tabla 5). En población mexicana la variante alélica R342C en el gen *ABCA1* explica más del 50% de las concentraciones bajas de colesterol-HDL.

Clínica

El cuadro clínico de las dislipidemias primarias se describe en la tabla 5. En el caso de la hipoalfalipoproteinemia secundaria será acorde a la causa específica (p. ej., obesidad, diabetes, etc.).

Tabla 5. Causas de hipoalfalipoproteinemia primaria

	Defecto	Manifestaciones clínicas	Dislipidemia
Enfermedad de Tangier	Mutación homocigota o heterocigota compuesta en el gen <i>ABCA1</i>	Amígdalas grandes, mucosa orofaríngea naranja, opacidad corneal, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía (torácica, axilar o cervical), neuropatía periférica de moderada a grave (sensorial, motora o mixta), intolerancia a la glucosa y la ECVA es frecuentemente observada a partir de la 5.ª década de la vida. Trombocitopenia, reticulocitosis, anemia hemolítica	TG ↑, colesterol-LDL ↓, colesterol-HDL < 5 mg/dl, apoA 1 < 10-30 mg/dl Electroforesis predominan las pre-HDL B1
Deficiencia total de LCAT	Mutación en LCAT autosómica recesiva Se requiere estudio familiar, estudio genético y medición de la actividad de la enzima LCAT para el diagnóstico	Opacidad corneal (múltiples manchas pequeñas, grises, sin afectación a la visión), anemia hemolítica, proteinuria y daño renal por depósito glomerular y engrosamiento de la membrana basal por depósitos de la lipoproteína X compuesta por fosfolípidos y colesterol no esterificado ²³ y hepático. La ECVA se observa con mayor frecuencia que en FED	TG ↑, colesterol-LDL, colesterol-HDL 3-20 mg/dl, apoA-1 < 40 mg/dl
Deficiencia parcial de LCAT. FED	Mutación con pérdida de la función alfa (HDL) pero conservada la función beta (LDL, VLDL) en LCAT autosómica recesiva Se requiere estudio familiar, estudio genético y medición de la actividad del enzima LCAT para el diagnóstico	Opacidad corneal marcada, sin anemia o insuficiencia renal. Se ha registrado un mayor riesgo CV comparado con deficiencia de LCAT familiar. La EAC no se observa con frecuencia	TG ↑, colesterol-LDL ↓ (-50%), colesterol-HDL ↓ ~10%, apoA-1 ↓ ~ 20%
Deficiencia de apoA-1	Mutación homocigota en gen <i>apo A-1</i>	Presentan xantomas planos, tendinosos y tuberoeruptivos, pueden tener opacidades corneales y enfermedad cardiovascular aterosclerótica	Homocigotos: HDL y APOA1 indetectables
Deficiencia parcial de apoA-1	Mutaciones heterocigota de apoA-1	Amiloidosis	Heterocigotos: colesterol-HDL < 10 mg/dl, apoA-1 1-5 mg/dl TG ↑, colesterol-LDL ↓

(Continúa)

Tabla 5. Causas de hipoalfalipoproteinemia primaria (continuación)

	Defecto	Manifestaciones clínicas	Dislipidemia
Hipolipidemia familiar combinada ³¹	Deficiencia de la proteína parecida a la ANGPTL3. Esta proteína inhibe a la LPL y a la lipasa endotelial	Sin manifestaciones clínicas. Bajo riesgo para EVC. Los homocigotos tienen las concentraciones más bajas de lípidos y lipoproteínas comparados con los heterocigotos	VLDL ↓↓, TG ↓↓, colesterol-LDL ↓↓, colesterol-HDL ↓↓

ABCA 1: transportador de casete de unión a ATP A1; ANGPTL3: angiopoietina 3; apo: apolipoproteína; colesterol-HDLc: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; colesterol-LDLc: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; FED: enfermedad de ojo de pescado; LCAT: lecitina colesterol aciltransferasa; TG: triglicéridos.

Tratamiento

Se deben tratar las causas secundarias y reducir el riesgo cardiovascular específico en cada sujeto, sobre todo cuando son parte de dislipidemias mixtas. El tratamiento farmacológico ha sido de gran controversia, ya que los inhibidores de CETP (proteína de transferencia del ester de colesterilo (torcetrapib, anacetrapib y evacetrapib) o moduladores (dalcetrapib) aumentan los niveles de colesterol-HDL pero no su funcionalidad, por lo que no han logrado demostrar reducción de eventos cardiovasculares. Solo el anacetrapib en el estudio REVEAL demostró menor frecuencia de eventos cardiovasculares²⁸.

Para el caso de la hipoalfalipoproteinemia primaria no han sido exitosas las infusiones de HDL recombinante, existen estudios fase I con LCAT recombinante con un buen perfil de seguridad y eficacia para la enfermedad específica²⁴. Los tratamientos de infusión de HDL inducen una elevación rápida, proporcional a la dosis y dependiente del tiempo, de las partículas de apoA-I y pre-βHDL. Estos efectos se observaron para las HDL recombinantes (CSL-111 y CSL-112), donde las concentraciones plasmáticas de apoA-I aumentaron dos veces y las de pre-βHDL aumentaron más de 30 veces²⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Watts GF, Jones LK, Sarkies MN, Pang J, Gidding SS, Libby P, et al. International Atherosclerosis Society Roadmap for Familial Hypercholesterolaemia. *Global Heart*. 2024;19(1):12.

2. Hegele RA, Borén J, Ginsberg HN, Arca M, Averna M, Binder CJ, et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(1):50-67.
3. Lyons ARM, Stevens CAT, Dharmayat KI, Vallejo-Vaz DAI, Ray KK. Overview of a collaborative global effort to address the burden of familial hypercholesterolaemia. *Indian Heart J.* 2024;76 Suppl 1(Suppl 1):S113-S116.
4. Civeira F, Martín C, Cenarro A. APOE and familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol.* 2024;35(4):195-99.
5. Tokgozoglu L, Kayikcioglu M. Familial hypercholesterolemia: global burden and approaches. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23(10):151.
6. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J.* 2023;44(25):2277-91.
7. Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019;290:140-205.
8. Zubieliene K, Valteryte G, Jonaitiene N, Žaliaduonyte D, Zabiela V. Familial hypercholesterolemia and its current diagnostics and treatment possibilities: a literature analysis. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(11):1665.
9. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-337.
10. Pavía-López AA, Alcocer-Gamba MA, Ruiz-Gastelum ED, Mayorga-Butrón JL, Mehta R, Díaz-Aragón FA, et al. Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. *Arch Cardiol Mex.* 2022;92(Supl):1-62.
11. Damase TR, Sukhovshin R, Godin B, Nasir K, Cooke JP. Established and emerging nucleic acid therapies for familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2024;150(9):724-35.
12. Xu S, Shiomi H, Yamashita Y, Koyama S, Horie T, Baba O, et al. CRISPR-Cas9-guided amplification-free genomic diagnosis for familial hypercholesterolemia using nanopore sequencing. *PLoS One.* 2024;19(3):e0297231.
13. Gill PK, Dron JS, Berberich AJ, Wang J, McIntyre AD, Cao H, et al. Combined hyperlipidemia is genetically similar to isolated hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol.* 2021;15(1):79-87.
14. Padda IS, Fabian D, Johal GS. Familial combined hyperlipidemia. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; ene 2024 [actualizado: 3 jun 2023].* Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK592399/>
15. Paquette M, Bernard S, Hegele RA, Baass A. Chylomicronemia: differences between familial chylomicronemia syndrome and multifactorial chylomicronemia. *Atherosclerosis.* 2019;283:137-42.
16. Bashir B, Downie P, Forrester N, Wierzbicki AS, Dawson C, Jones A, et al. Ethnic diversity and distinctive features of familial versus multifactorial chylomicronemia syndrome: insights from the UK FCS National Registry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024;44(11):2334-46.
17. Moulin P, Dufour R, Averna M, Arca M, Cefalù AB, Noto D, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis.* 2018;275:265-72.

18. Spagnuolo CM, Wang J, McIntyre AD, Kennedy BA, Hegele RA. Comparison of patients with familial chylomicronemia syndrome and multifactorial chylomicronemia syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Sep 6;dgae613. doi: 10.1210/clinem/dgae613. Online ahead of print.
19. Chait A. Multifactorial chylomicronemia syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2024;31(2):78-83.
20. Williams L, Rhodes KS, Karmally W, Welstead LA, Alexander L, Sutton L; patients and families living with FCS. Familial chylomicronemia syndrome: Bringing to life dietary recommendations throughout the life span. *J Clin Lipidol.* 2018;12(4):908-19.
21. Chebli J, Larouche M, Gaudet D. APOC3 siRNA and ASO therapy for dyslipidemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2024;31(2):70-7.
22. Watts GF, Rosenson RS, Hegele RA, Goldberg IJ, Gallo A, Mertens A, et al.; PALISADE Study Group. Plozasiran for managing persistent chylomicronemia and pancreatitis risk. *N Engl J Med.* 2024 Sep 2. doi: 10.1056/NEJMoa2409368. Online ahead of print.
23. Gaudet D, Pall D, Watts GF, Nicholls SJ, Rosenson RS, Modesto K, et al. Plozasiran (ARO-APOC3) for severe hypertriglyceridemia: the SHASTA-2 randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2024;9(7):620-30.
24. Chan DC, Watts GF. ANGPTL3 and ApoC-III inhibitors for treating hypertriglyceridemia in context: horses for courses? *Curr Opin Lipidol.* 2024;35(3):101-9.
25. Rosenson RS, Gaudet D, Hegele RA, Ballantyne CM, Nicholls SJ, Lucas KJ, et al.; ARCHES-2 Trial Team. Zodasiran, an RNAi therapeutic targeting ANGPTL3, for mixed hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 2024;391(10):913-25.
26. Carugo S, Sirtori CR, Gelpi G, Corsini A, Tokgozoglu L, Ruscica M. Updates in small interfering RNA for the treatment of dyslipidemias. *Curr Atheroscler Rep.* 2023;25(11):805-17.
27. Fabian D, Padda IS, Johal GS. Hypoalphalipoproteinemia. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; ene 2024. [actualizado: 3 jun 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589646/>
28. Bonilha I, Luchiarri B, Nadruz W, Sposito AC. Very low HDL levels: clinical assessment and management. *Arch Endocrinol Metab.* 2023;67(1):3-18.
29. Abifadel M, Boileau C. Genetic and molecular architecture of familial hypercholesterolemia. *J Intern Med.* 2023;293(2):144-65.
30. Taghizadeh E, Esfehani RJ, Sahebkar A, Parizadeh SM, Rostami D, Mirinezhad M, et al. Familial combined hyperlipidemia: An overview of the underlying molecular mechanisms and therapeutic strategies. *IUBMB Life.* 2019;71(9):1221-9.
31. Tarugi P, Bertolini S, Calandra S. Angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) deficiency and familial combined hypolipidemia. *J Biomed Res.* 2019;33(2):73-81.
32. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(6):593-603.
33. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, Baum SJ, Stroes ESG, Ali S, et al. Longer-term efficacy and safety of evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol.* 2023;8(11):1070-6.
34. Tang KY, Wu MY, Li J. Eruptive xanthomas. *JAMA Dermatol.* 2023;159(4):449.
35. Ganne P, Syamala DD, Slesser D. Lipemia retinalis. *Ophthalmol Retina.* 2022;6(8):675.

Manejo de las dislipidemias secundarias

Daniel Elías López, Luis E. Simental Mendia
y Eduardo Márquez Rodríguez

¿CÓMO SE ABORDA Y MANEJA LA DISLIPIDEMIA POR DIABETES Y/O RESISTENCIA A LA INSULINA?

La diabetes *mellitus* tipo 2 (referida como diabetes en este capítulo, ya que constituye aproximadamente el 90% de los casos) es uno de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD, por sus siglas en inglés), riesgo que es hasta cuatro veces mayor en personas con diabetes comparado con personas sin diabetes¹. Los individuos con diabetes suelen acumular una importante carga de factores de riesgo cardiovascular, como obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial, inflamación de bajo grado y resistencia a la insulina^{1,2}.

Los mecanismos que promueven el desarrollo de dislipidemia en personas con diabetes son la resistencia a la insulina y la hiperglucemia. La dislipidemia en personas con diabetes se caracteriza por:

- a) niveles altos de triglicéridos (TG);
- b) niveles altos de las lipoproteínas ricas en TG (lipoproteínas de muy baja densidad [VLDL] y quilomicrones);
- c) niveles normales o ligeramente elevados de colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad (colesterol-LDL), y
- d) niveles bajos de colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad (colesterol-HDL)² (Fig. 1).

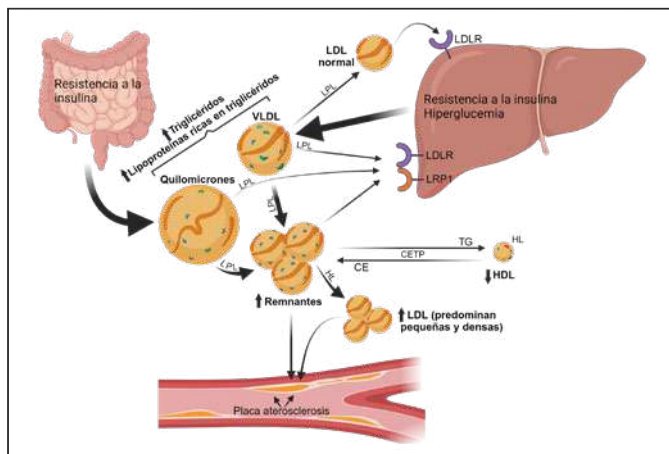


Figura 1. Dislipidemia en personas con diabetes. La dislipidemia en personas con diabetes se caracteriza por niveles elevados de triglicéridos, de lipoproteínas ricas en triglicéridos, niveles normales o ligeramente altos de colesterol-LDL (predominio de partículas pequeñas y densas) y niveles bajos de colesterol-HDL (adaptada de Elías-López et al., 2024²). CE: ésteres de colesterol; CETP: proteína que transfiere ésteres de colesterol; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HL: lipasa hepática; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LDLR: receptor de LDL; LRP1: proteína similar al receptor de LDL; LPL: lipasa lipoproteica; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; TG: triglicéridos.

Los niveles de TG se correlacionan con los niveles de las lipoproteínas ricas en TG, por lo que son un marcador de estas². El colesterol contenido en las partículas ricas en TG se conoce como colesterol remanente y es altamente aterogénico. Respecto al colesterol-LDL, en las personas con diabetes predomina la subfracción de LDL pequeñas y densas, las cuales son más aterogénicas que las LDL nativas²⁻⁴.

El colesterol remanente y el colesterol-LDL pueden penetrar el endotelio y su contenido de colesterol depositarse en la íntima, desencadenar inflamación de bajo grado, atracción de células inflamatorias y musculares e iniciar un proceso a largo plazo hasta la aparición de la placa de aterosclerosis (Fig. 1), que en el futuro puede culminar en un evento cardiovascular isquémico (infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular isquémica)⁵.

Tabla 1. Categoría de riesgo cardiovascular en las personas que viven con diabetes

Grupo de riesgo	Característica	Meta de colesterol-LDL
Riesgo muy alto	Personas con diabetes y: <ul style="list-style-type: none"> – Enfermedad cardiovascular establecida – Daño a órgano blanco definido como la presencia de cualquiera de las siguientes: microalbuminuria, retinopatía o neuropatía. – También puede ser la presencia de 3 factores de riesgo de riesgo importante (dislipidemia, hipertensión, tabaquismo, obesidad, enfermedad renal crónica) – Riesgo cardiovascular a 10 años \geq 20% usando el SCORE2-Diabetes 	Reducir colesterol-LDL \geq 50% respecto al valor inicial y una meta de colesterol-LDL < 55 mg/dl Meta secundaria: <ul style="list-style-type: none"> – colesterol-no HDL < 85 mg/dl – apoB < 65 mg/dl
Riesgo alto	Personas con diabetes, y: <ul style="list-style-type: none"> – Sin daño a órgano blanco – Con diabetes de \geq 10 años de evolución – Con un factor de riesgo adicional – Riesgo cardiovascular a 10 años < 20% usando el SCORE2-Diabetes 	Reducir el colesterol-LDL \geq 50% respecto al valor inicial y meta de colesterol-LDL < 70 mg/dl Meta secundaria: <ul style="list-style-type: none"> – colesterol-no HDL < 100 mg/dl – apoB < 80 mg/dl
Riesgo intermedio	Personas jóvenes (diabetes tipo 1 edad < 35 años, diabetes tipo 2 < 50 años) con duración de diabetes < 10 años, sin otro factor de riesgo	Meta de colesterol-LDL < 100 mg/dl Meta secundaria: <ul style="list-style-type: none"> – colesterol-no HDL < 130 mg/dl – apoB < 100 mg/dl

apo: apolipoproteína; colesterol-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; colesterol-no HDL: colesterol no HDL.

Adaptada de Mach et al., 2020³.

El colesterol-LDL sigue siendo la principal meta para reducir el riesgo de ASCVD. El colesterol-no HDL y la apoB son objetivos secundarios, ya que mejor reflejan el total de la masa de colesterol y el número de partículas aterogénicas respectivamente (incluyendo el colesterol-LDL y el colesterol remanente). Los objetivos terapéuticos recomendados en las guías de la *European Society of Cardiology* (ESC) 2019 se basa en las categorías de riesgo de ASCVD de los pacientes (Tabla 1)³.

El fármaco de primera elección para la dislipidemia diabética son las estatinas. El tipo de estatina y su dosis determina la eficacia para disminuir el colesterol-LDL (Tabla 2). Generalmente son bien toleradas. En ocasiones puede haber dolores musculares. Cuando esto ocurre, la suspensión de la estatina y el reto con una estatina diferente mejora los síntomas en la

Tabla 2. Eficacia de los distintos fármacos hipolipemiantes y su combinación para la reducción del colesterol-LDL

Tratamiento	Reducción promedio de colesterol-LDL
Estatinas* moderada intensidad (ATV 10-20, RSV 5-10, SMV 20-40)	~30%
Estatinas* alta intensidad (ATV 40-80, RSV 20-40)	~50%
Estatinas* alta intensidad + ezetimiba	~65%
Inhibidor de PCSK9	~60%
Inhibidor de PCSK9 + estatina de alta intensidad	~75%
Inhibidor de PCSK9 + estatina de alta intensidad + ezetimiba	~85%
Ácido bempedoico	~20%

*Las dosis de las distintas estatinas son en mg/día.

ATV: atorvastatina; colesterol-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; RSV: rosuvastatina; SMV: simvastatina.

Adaptada de Mach et al., 2020³.

mayoría de los pacientes. Si no se logra la meta de colesterol-LDL, de colesterol-no HDL y/o de apoB con la máxima dosis tolerada, se recomienda un tratamiento escalonado, agregando ezetimiba, inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) y/o ácido bempedoico (Tabla 2)^{1,2,3}.

Para el tratamiento de la hipertrigliceridemia deberán estudiarse otras causas adicionales de hipertrigliceridemia (descontrol glucémico, obesidad, dislipidemias primarias, uso excesivo de alcohol) y tratarlas, establecer un plan de alimentación adecuado, realizar ejercicio y alcanzar un adecuado control glucémico. De no lograrse un adecuado control, la intensificación con estatinas será el paso siguiente, debido a que la hipertrigliceridemia puede reflejar la presencia de colesterol remanente. El uso de fibratos (como fenofibrato o bezafibrato) puede agregarse después de la intensificación con estatinas en caso de hipertrigliceridemia persistente con niveles de colesterol-HDL bajo o en caso de hipertrigliceridemia severa para disminuir el riesgo de pancreatitis (TG > 500 mg/dL)⁶. El omega 3 purificado etilo de icosapento también puede usarse en personas con hipertrigliceridemia y diabetes para disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares, aunque esta presentación no está

disponible en México. Los niveles de colesterol-HDL bajos no son una meta actual de tratamiento.

El control de otros factores de riesgo cardiovascular en personas que viven con diabetes (hipertensión, suspensión del tabaquismo, control glucémico, reducción de obesidad) es fundamental para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares.

¿CÓMO SE ABORDA Y MANEJA LA DISLIPIDEMIA POR ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y SÍNDROME NEFRÓTICO?

Las personas que tienen enfermedad renal crónica (ERC) tienen un alto riesgo de desarrollar ASCVD y muerte; de hecho, es más probable que el paciente con ERC muera por causas cardiovasculares a que logre llegar a enfermedad renal crónica terminal y diálisis⁷. La presencia de múltiples factores de riesgo explica el alto riesgo de enfermedad cardiovascular en personas con ERC, incluyendo la dislipidemia que se desarrolla conforme se deteriora la función renal.

La dislipidemia en personas con ERC se caracteriza por:

- a) niveles altos de TG;
- b) niveles altos de las lipoproteínas ricas en TG (VLDL y quilomicrones);
- c) niveles normales o ligeramente elevados de colesterol-LDL; y
- d) niveles bajos de colesterol-HDL^{7,8}.

La disminución de la tasa de filtrado glomerular y la proteinuria es de los pocos factores no genéticos que lleva a incremento en los niveles de la lipoproteína(a).

Cuando se secretan por el hígado y el intestino, las VLDL y los quilomicrones circulantes en plasma sufren hidrólisis por acción de la lipasa lipoproteica. Las personas con ERC tienen alteración de la actividad de la lipasa lipoproteica, en parte debido a los niveles elevados de apoC-III, una proteína que inhibe a la lipasa lipoproteica⁸. Esto retrasa el metabolismo de las VLDL y quilomicrones y promueve la elevación de los niveles de las lipoproteínas ricas en TG y su colesterol remanente (evaluado por los niveles de TG)^{7,8}. El colesterol remanente

Tabla 3. Recomendaciones de tratamiento con hipolipemiantes en personas con enfermedad renal crónica y metas de colesterol LDL.

TFGe (ml/min/1.73 m ²)	Riesgo cardiovascular	Meta de colesterol-LDL (colesterol-no HDL y apoB)
60 a 30	Alto	Reducir el colesterol-LDL ≥ 50% respecto al valor inicial y meta de colesterol-LDL < 70 mg/dl Meta secundaria: – colesterol-no HDL < 100 mg/dl – apoB < 80 mg/dl
< 30	Muy alto	Reducir colesterol-LDL ≥ 50% respecto al valor inicial y una meta de colesterol-LDL < 55 mg/dl Meta secundaria: – colesterol-no HDL < 85 mg/dl – apoB < 65 mg/dl
Pacientes en diálisis sin ASCVD	Alto riesgo	– Continuar estatina ± ezetimiba si ya se tomaba* (IIa C) – No iniciar estatina si no se tomaba previamente (III A)
Pacientes con trasplante renal	Alto riesgo	Usar estatina* (IIa B)

*Clase de recomendación y nivel de evidencia.

apo: apolipoproteína; ASCVD: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; c-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; colesterol-no HDL: no vinculado a lipoproteínas de alta densidad; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Adaptada de Rosenstein et al., 2022¹⁰.

junto con las LDL puede penetrar el endotelio y promover el desarrollo de aterosclerosis, como se ha explicado previamente. Además de la dislipidemia aterogénica, las personas con ERC suelen acumular varios factores de riesgo como inflamación de bajo grado, hipertensión arterial y diabetes, lo que incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares.

El colesterol-LDL sigue siendo la principal meta para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares isquémicos en personas con ERC. El colesterol-no HDL y la apoB son objetivos secundarios, sobre todo en aquellas personas que tienen niveles muy elevados de TG⁹. Las recomendaciones de tratamiento con hipolipemiantes en personas con enfermedad renal crónica y metas de colesterol LDL se revisan en la Tabla 3.

Las estatinas son el fármaco de primera elección para alcanzar las metas en personas con ERC estadios 3-5. Ensayos

Tabla 4. Dosis recomendada de estatinas acorde a la función renal. La dosis recomendada es en mg/día

Estatina	Dosis usual	Depuración	Dosis en ERC etapas 1-3	Dosis en ERC etapas 4-5	Uso con ciclosporina
Atorvastatina	10-80	Hepática	10-80	10-80	Evitar
Rosuvastatina	10-40	Hepática/ renal	5-40	5-10	Máximo 5 mg/día
Simvastatina	5-40	Hepática	5-40	5-40	Evitar
Pravastatina	10-80	Hepática/ renal	10-80	10-20	Máximo 20 mg/día

ERC: enfermedad renal crónica.

Adaptada de Rosenstein et al., 2022¹⁰.

clínicos han demostrado que las dosis de atorvastatina de 20 mg/día, rosuvastatina 10 mg/día y simvastatina/ezetimiba 20/10 mg/día son seguros en personas con ERC⁹. El ajuste de las dosis de las estatinas acorde a la función renal de las principales estatinas se muestra en la tabla 4. En personas que alcanzan enfermedad renal crónica terminal y diálisis se recomienda continuar con estatinas o la combinación estatina/ezetimiba si el paciente ya la estaba tomando (sobre todo si hay historia de ASCVD). En personas en diálisis que no tienen previamente estatinas (y que no tienen ASCVD) no se recomienda iniciar este tratamiento, ya que los estudios no han mostrado eficacia en reducir los eventos cardiovasculares⁹. Los estudios controlados han mostrado que los inhibidores de la PCKS9 pueden reducir eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal leve a moderada⁷. No se recomienda la adición de fibratos a las estatinas, ya que se incrementa el riesgo de eventos adversos serios.

Los pacientes con síndrome nefrótico habitualmente desarrollan niveles extremos de colesterol-LDL, con elevaciones moderadas de TG y lipoproteínas ricas en TG. El uso de estatinas de alta potencia solas o en combinación con ezetimiba son necesarias para reducir los niveles de colesterol-LDL. Siempre que sea posible se debe corregir y tratar el

síndrome nefrótico para disminuir la morbilidad cardiovascular en esta población.

¿CÓMO SE ABORDA Y MANEJA LA DISLIPIDEMIA POR INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA?

El desarrollo de la terapia antirretroviral (TAR) en las personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha mejorado los desenlaces asociados a la inmunosupresión y la sobrevida. Sin embargo, el riesgo de desarrollar otras enfermedades como la ASCVD se ha incrementado. Actualmente la infección por VIH se considera una enfermedad crónica. Múltiples factores aumentan el riesgo de ASCVD en personas que viven con VIH como la dislipidemia, disfunción endotelial, inflamación de bajo grado, activación inmunitaria y estado protrombótico. Hasta el 40% de las personas que viven con la infección por VIH desarrollan dislipidemia¹¹. Es frecuente encontrar también en esta población altos índices de hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, obesidad, menopausia temprana y estilo de vida sedentario, comparado con la población general, lo que incrementa el riesgo cardiovascular¹².

La dislipidemia en las personas que viven con infección por VIH se debe a la misma infección y a la lipodistrofia, habitualmente generada por la TAR. Sin embargo, debido a la aparición de nuevas TAR, la prevalencia de lipodistrofia y dislipidemia en personas que viven con VIH ha disminuido. El perfil de lípidos en personas que viven con VIH se caracteriza por:

- a) niveles elevados de TG;
- b) niveles elevados de lipoproteínas ricas en TG (VLDL y quilomicrones);
- c) niveles elevados de colesterol-LDL y colesterol total; y
- d) niveles bajos de colesterol-HDL.

Aparte del conocido depósito del colesterol remanente y del colesterol-LDL en el endotelio y su asociación con la formación de la placa de aterosclerosis, las partículas HDL en personas que viven con VIH habitualmente son disfuncionales y su capacidad antiinflamatoria y antiaterogénica puede estar deteriorada¹².

Tabla 5. Efecto de las distintas terapias antirretrovirales sobre el desarrollo de dislipidemia

Potencial para causar DLP	Inhibidores proteasa	Inhibidores transcriptasa reversa nucleósidos	Inhibidores transcriptasa reversa no nucleósidos	Inhibidores integrasa	CCR5
Bajo	Atazanavir, atazanavir/ritonavir	Tenofovir fumarato, abacavir, lamivudina, emtricitabina	Nevirapina, etravirina, rilpivirina, doravirina	Dolutegavir, bictregavir, raltegravir, elvitegravir, cabotegavir	Maviroc
Intermedio	Saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, nelfinavir	Tenofovir alafenamida, zidovudina, didanosina	Efavirenz		
Alto	Lopinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, indinavir/ritonavir	Estavudina			

CCR5: C-C chemokine receptor type 5; DLP: dislipidemia.

Adaptada de Kalra et al., 2023¹⁶.

Los antirretrovirales de generaciones previas (especialmente los inhibidores de la proteasa) tenían un alto impacto en el perfil de lípidos comparado con las nuevas generaciones de medicamentos. En la tabla 5 se identifican el potencial de las distintas TAR para generar dislipidemia. Es de notar que las terapias de última generación tienen un potencial bajo de desarrollar dislipidemia.

Se recomienda realizar un perfil de lípidos en todas las personas diagnosticadas con infección por VIH y cada 1-3 meses después del inicio de TAR o ante cualquier cambio de esquema. Las guías europeas para el manejo de las dislipidemias recomienda que las personas que viven con infección por VIH deberían ser consideradas de alto riesgo cardiovascular, por lo que la reducción de colesterol-LDL debería ser $\geq 50\%$ o una meta de < 70 mg/dl³.

Tabla 6. Recomendaciones del uso de estatinas con distintos esquemas antirretrovirales

Hipolipemiante	Recomendaciones de uso
Simvastatina	Aumenta la concentración de la estatina. Contraindicado con IP o cobicistat
Pitavastatina	Aumento leve en concentración de estatina. No se necesita ajuste de dosis con IP o cobicistat
Rosuvastatina	Usar ≤ 10 mg con lopinavir/ritonavir y fosamprenavir/ritonavir; usar dosis más baja efectiva de la estatina con darunavir/ritonavir
Atorvastatina	Evitar con tipranavir; ≤ 10 mg con lopinavir/ritonavir; ≤ 20 mg con darunavir/ritonavir o fosamprenavir o fosamprenavir/ritonavir o saquinavir/ritonavir. Puede requerir mayores dosis con efavirenz y etravirina, ya que reducen la concentración de la estatina
Pravastatina	Seguro con la mayoría de los IP (excepto darunavir; usar dosis más baja efectiva, ya que aumenta la concentración de la estatina)
Ezetimiba, fibratos, omega 3, inhibidor de PCSK9	No requieren ajuste de dosis. Fibratos se usan principalmente para hipertrigliceridemia ≥ 500 mg/dl para evitar pancreatitis
Secuestradores de ácidos biliares	Interfieren con la absorción, contraindicados

IP: inhibidores de proteasa; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

Adaptada de Kalra et al., 2023¹⁶.

La terapia farmacológica para la dislipidemia también es similar para aquellos que viven con y sin infección por VIH. El tratamiento de la dislipidemia por VIH puede incluir el uso de estatinas, fibratos, ezetimiba, ácidos grasos omega-3, inhibidores de la PCSK9 y ácido bempedoico¹³. Las estatinas son los fármacos de primera elección en las personas que viven con el VIH para reducir el riesgo de eventos por enfermedad cardiovascular aterosclerótica¹⁴. Sin embargo, las estatinas en la población con VIH deben utilizarse con precaución, ya que algunas estatinas se metabolizan por la vía de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 hepático, al igual que muchos fármacos antirretrovirales^{13,14}. Las estatinas más seguras para usar en combinación con antirretrovirales son la pitavastatina, la rosuvastatina, la pravastatina y la fluvastatina. Un reciente estudio demostró que el uso de pitavastatina 4 mg al día, comparado con placebo, redujo el riesgo de eventos cardiovasculares en personas infectadas con VIH con bajo-moderado riesgo cardiovascular en prevención primaria¹⁵. En la tabla 6 se muestran las

consideraciones del uso de las estatinas para algunos esquemas de TAR. La ezetimiba es segura adicionada a las estatinas o como monoterapia, aunque su potencia para reducir los niveles de colesterol-LDL en monoterapia es de ~25 mg/dl¹⁶. Los inhibidores de la PCSK9 parecen ser una adecuada opción para reducir el colesterol-LDL y el riesgo de eventos cardiovasculares. El estudio BEIJERINCK demostró que el uso de evolocumab comparado con placebo en personas con estatinas con infección por VIH redujo los niveles de colesterol-LDL y el riesgo de eventos cardiovasculares¹⁷.

Los fibratos se usan para el tratamiento de la hipertrigliceridemia mayor a 500 mg/dl en personas con VIH¹⁶, enfocado principalmente en evitar pancreatitis. Se prefiere el uso de fenofibrato o bezafibrato comparado con gemfibrozilo. Los ácidos grasos omega 3 son otra opción para el tratamiento de la hipertrigliceridemia en personas con VIH¹⁶.

¿CÓMO SE ABORDA Y MANEJA LA DISLIPIDEMIA EN ENFERMEDAD HEPÁTICA (OBSTRUCTIVA Y CIRROSIS)?

Como se ha visto a lo largo de los capítulos de esta obra, el hígado es un órgano fundamental para el metabolismo de los lípidos. Alteraciones en dicho metabolismo pueden contribuir al desarrollo de enfermedades como la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés). Además, cuando el hígado sufre algún daño crónico puede alterar los niveles de lípidos en la circulación.

La NAFLD es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica que comprende un espectro amplio de trastornos hepáticos, incluyendo carcinoma hepatocelular, cirrosis, fibrosis, hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica (NASH)¹⁸. El trasfondo fisiopatológico de la NAFLD es la resistencia a la insulina. La NASH (una forma más avanzada de NAFLD) está asociada con la obesidad, el sobrepeso, el síndrome metabólico, la diabetes y la dislipidemia, y puede progresar a fibrosis y cirrosis¹⁸. La NAFLD/NASH inducen la alteración del metabolismo lipídico que se caracteriza por un aumento

de lipoproteínas ricas en TG (VLDL, lipoproteínas de densidad intermedia [IDL]), colesterol-LDL, TG y colesterol remanente, resultando en el desarrollo de dislipidemia aterogénica¹⁸.

Las modificaciones del estilo de vida y, particularmente, la pérdida de peso inducida por cambios en la alimentación y la actividad física, son una de las intervenciones más efectivas para NAFLD/NASH¹⁸. El manejo farmacológico para el tratamiento de la dislipidemia en la NAFLD/NASH incluyen estatinas, ezetimiba, inhibidores de la PCSK9, secuestradores de ácidos biliares, fibratos y ácidos grasos omega 3¹⁸. El principal objetivo del tratamiento es la reducción del riesgo cardiovascular, por lo que se debe calcular el riesgo cardiovascular de los pacientes y determinar los candidatos a terapia, principalmente con estatinas.

La colestasis puede generar hiperlipidemia, porque el organismo no puede eliminar el colesterol, los fosfolípidos y las sales biliares¹⁹. Una de las formas crónicas de colestasis es la inducida por la cirrosis biliar primaria (CBP), donde se presentan niveles elevados de colesterol-HDL y colesterol-LDL. Conforme la enfermedad empeora, se produce un aumento gradual del colesterol-LDL, una reducción del colesterol-HDL y la aparición de partículas de lipoproteínas X, compuestas de colesterol no esterificado y fosfolípidos¹⁹. En los pacientes con CBP, la administración de estatinas para la reducción de los niveles de colesterol es segura, aunque no hay mucha evidencia al respecto¹⁹. La adición de secuestradores de ácidos biliares puede ayudar al prurito y contribuir con la reducción de los niveles de colesterol. El *Statin Liver Safety Task Force* estableció la seguridad del tratamiento con estatinas en pacientes con cirrosis compensada, NAFLD/NASH, mientras que el uso de estos medicamentos está contraindicado en la insuficiencia hepática aguda y la cirrosis descompensada¹⁹.

Algunas recomendaciones que pueden darse cuando se inician las estatinas en personas con enfermedad hepática son los siguientes:

- Suspender completamente la ingesta de alcohol.
- Iniciar dosis más baja con estatina no metabolizada por hígado (pravastatina/rosuvastatina) (Tabla 3). Si las aminotransferasas no se alteran, aumentar dosis.

- Si no se logra un adecuado control de colesterol LDL, valorar riesgo/beneficio de agregar una estatina más potente.
- En personas con progresión de la enfermedad hepática/cirrosis descompensada (Child C) suspender estatinas.

¿CÓMO SE ABORDA Y MANEJA LA DISLIPIDEMIA POR INDUCIDA POR FÁRMACOS?

La administración de determinados fármacos, como los estrógenos, progesterona, diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, esteroides, retinoides, inmunosupresores, anti-VIH, antipsicóticos y los inhibidores de la tirosina cinasa pueden provocar un aumento de los niveles de colesterol y/o de TG²⁰.

La administración de diuréticos tiazídicos, particularmente la clortalidona, aumenta levemente los niveles de colesterol y TG²¹. Los agentes betabloqueadores elevan levemente las concentraciones de TG y VLDL y disminuyen el colesterol-HDL. Los estrógenos son frecuentemente utilizados como método anticonceptivo, tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, prevención de osteoporosis e hipoestrogenismo, entre otros. Sin embargo, como la mayoría de los medicamentos, presentan efectos secundarios. Entre ellos, la hipertrigliceridemia puede presentarse principalmente cuando existe algún aumento preexistente de los TG²². Además, la terapia hormonal de reemplazo de estrógeno + progesterona puede aumentar significativamente las concentraciones de colesterol total, colesterol-LDL y lipoproteína(a) comparada con el estrógeno solo²³. El tratamiento con retinoides aumenta los niveles de TG y colesterol-LDL, y disminuye la concentración del colesterol-HDL²⁴.

Tanto la ciclosporina A como el tacrolimus están asociados con un metabolismo lipídico alterado, incluyendo el aumento del colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-no HDL, TG, apoB y la apoC-III²⁵.

El tratamiento de la hiperlipidemia asociada a fármacos incluye primeramente realizar un análisis exhaustivo de riesgos y beneficios de cada tratamiento en función de los factores individuales del paciente. Si se observan efectos negativos en

Tabla 7. Efecto de los fármacos que inducen dislipidemia

Fármaco	LDL	HDL	Triglicéridos
Diuréticos (tiazidas)	↔	↔	↑
β-bloqueadores	↔	↓	↑
Esteroides	↑	↑	↑
Estrógenos	↓	↑	↑
Progesterona	↑	↓	↓
Inmunosupresores	↑		↓
Antipsicóticos	↔	↓	↑
Retinoides	↑	↓	↑

↑ aumenta, ↔ sin cambio, ↓ disminuye.

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

el perfil de lípidos inducidos por fármacos, se puede recomendar la sustitución por una terapia alternativa. Si no es posible utilizar otra opción terapéutica, es crucial el monitoreo de los niveles séricos de lípidos. Finalmente, las guías de tratamiento recomiendan el uso de estatinas como la primera línea de tratamiento para pacientes con dislipidemia³. La tabla 7 muestra el riesgo de desarrollar dislipidemia con diferentes fármacos.

¿CÓMO SE ABORDA Y MANEJA LA DISLIPIDEMIA EN PERSONAS ADULTAS MAYORES?

Las personas adultas mayores, definidas en la mayoría de los estudios de desenlaces cardiovasculares como aquellas personas mayores de 75 años, suelen presentar varios factores de riesgo cardiovascular que se acumulan en el transcurso de la vida. Por tal razón, la mayoría de las calculadoras de riesgo cardiovascular incluyen la edad como un factor determinante del riesgo cardiovascular. Sin embargo, todas las calculadoras de riesgo descartan a las personas en este grupo de edad. Diversos ensayos han mostrado que la reducción del

colesterol-LDL con estatinas es similar a la observada en sujetos jóvenes, con desenlaces cardiovasculares similares en todos los grupos de edad²⁶⁻²⁹. Además, en esta misma población se logran objetivos de reducción de desenlaces cardiovasculares similar a los de los otros grupos etarios al agregar ezetimiba³⁰. Es de notar que la terapia combinada de rosuvastatina con ezetimiba se asoció con tasas más bajas de intolerancia relacionada con el fármaco al compararla con dosis altas de rosuvastatina sola en un estudio previo³¹.

Respecto a otras terapias para reducir colesterol-LDL, diversos estudios no observan diferencia en los cambios de nivel de colesterol-LDL cuando se comparan los grupos de adultos mayores al grupo de personas más jóvenes al usar inhibidores de la PCSK9^{32,33} o ácido bempedoico³⁴.

Los resultados anteriores demuestran que la reducción de los niveles de colesterol-LDL con estatinas, ezetimiba o anticuerpos monoclonales PCSK 9 reducirá los eventos de ASCVD en pacientes adultos mayores con enfermedad cardiovascular preexistente (prevención secundaria). En pacientes en prevención primaria, los datos disponibles sugieren un beneficio en la reducción de eventos cardiovasculares, aunque faltan más estudios al respecto³⁵. Sin embargo, no debe descartarse ofrecer tratamiento a esta población. Además, se necesitan datos adicionales para determinar si el ácido bempedoico y el etilo de icosapento reducen los eventos de ASCVD en pacientes ≥ 75 años de edad. En las tablas 8 y 9 se hacen algunas consideraciones a la hora de decidir tratamiento farmacológico en adultos mayores.

¿CÓMO SE ABORDA Y MANEJA LA DISLIPIDEMIA DURANTE EL EMBARAZO?

El embarazo es un estado fisiológico en el que deben producirse los cambios metabólicos necesarios en la madre para garantizar suficientes reservas energéticas para un adecuado desarrollo y crecimiento del producto. En un embarazo normal, la mujer muestra un aumento fisiológico del 30-50% en el colesterol total plasmático y más del 100% en los TG (Tabla 10). A este proceso se le denomina hiperlipidemia fisiológica

Tabla 8. Recomendaciones para el tratamiento de dislipidemias en adultos mayores (>70 años)

Recomendaciones	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Se recomienda tratamiento con estatinas para adultos mayores con ASCVD de la misma manera como se recomienda en personas más jóvenes (Tabla 1)	I	A
Puede considerarse inicio de estatinas para prevención primaria en adultos mayores >70 años si se encuentran en alto o muy alto riesgo cardiovascular (Tabla 1)	IIb	B
Se recomienda que las estatinas se inicien a baja dosis si hay deterioro de función renal y/o el potencial de interacciones farmacológicas	I	C

ASCVD: enfermedad cardiovascular aterosclerótica.
 Adaptada de Rosenstein et al., 2022¹⁰.

Tabla 9. Elementos fundamentales para decidir intervención farmacológica en edad geriátrica para disminuir eventos cardiovasculares

Esperanza de vida
Trastornos no cardiovasculares concurrentes
Riesgo de efectos secundarios de medicamentos
Potencial de interacciones farmacológicas
Preferencias del paciente

Tabla 10. Cambios en los niveles de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas que ocurren durante el embarazo.

Triglicéridos	Aumento de 2.7 veces
Colesterol total	Aumento del 43%
Colesterol LDL	Aumento del 36%
Colesterol HDL	Aumento del 25%
Lipoproteína (a)	190%
Apolipoproteína B	Aumento del 56%
Apolipoproteína AI	Aumento del 32%

materna. Los aumentos de estrógenos y progesterona durante el primer y segundo trimestre estimulan la hiperplasia de células betapancreáticas con aumento de la secreción de insulina, generando un ambiente anabólico. Por lo tanto, la síntesis y el almacenamiento de lípidos también aumentan para prepararse para futuras necesidades fetales^{36,37}. Durante el tercer trimestre ocurre un estado catabólico en los lípidos, con liberación de estos, que permite una adecuada disponibilidad de nutrientes al feto³⁸. Sin embargo, la literatura muestra que una elevación no fisiológica de los lípidos durante la gestación podría aumentar el riesgo de desenlaces adversos como preeclampsia, diabetes gestacional y parto prematuro³⁸. En el largo plazo, la elevación importante del colesterol-LDL en la madre promueve la acumulación del tiempo de exposición a este factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis.

Las guías de la *American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC)* 2018 recomiendan en todo embarazo medir los lípidos en la primera visita y, si son normales, al comienzo del tercer trimestre. En los casos de riesgo elevado hacerlo mensualmente³⁹. El eje fundamental del tratamiento de la hiperlipidemia en el embarazo se centra en las modificaciones en el estilo de vida³⁹.

Si bien en el 2021 la *Food and Drug Administration (FDA)* eliminó la advertencia que contraindicaba el uso de estatinas durante el embarazo y reclasificó el uso de estatinas en el embarazo como aceptable en pacientes de alto riesgo³⁷, la mayoría de las guías aún no la recomiendan por la sospecha de teratogénesis derivada de estudios en animales, mientras que la evidencia en humanos es escasa y derivada de reportes de caso y cohortes pequeñas⁴⁰. Sin embargo, con la información actualmente disponible, se debe seguir recomendando la interrupción de las estatinas durante el embarazo⁴¹. La ezetimiba se clasifica en la categoría de embarazo de clase C; la clase C significa que hay una falta de estudios adecuados en mujeres embarazadas, pero los estudios en animales han demostrado un riesgo para el feto^{42,43}.

Los inhibidores de la PCSK9 no están aprobados para su uso durante el embarazo ni se recomiendan actualmente. En

cuanto al ácido bempedoico, se sugiere suspender cuando se reconozca el embarazo.

Los fibratos se clasifican en la categoría de embarazo clase C, sin embargo se pueden considerar en el segundo trimestre del embarazo si los TG están por encima de 500 mg/dl a pesar de las modificaciones en el estilo de vida⁴³.

Los ácidos grasos omega 3 pueden utilizarse potencialmente por su efecto reductor de TG, pueden estimular directamente la LPL, mejorando la eliminación de lipoproteínas ricas en TG, y regular los genes de la lipogénesis hepática, también estimulan la oxidación de ácidos grasos en el hígado y el músculo esquelético, pero la evidencia solo se basa en un pequeño número de informes de casos^{44,45}, pero en la actualidad no existe una indicación de uso en el embarazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Banach M, Surma S, Reiner Z, Katsiki N, Penson PE, Frasz Z, et al. Personalized management of dyslipidemias in patients with diabetes-it is time for a new approach. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):263.
2. Elías-López D, Wadström BN, Vedel-Krogh S, Kobylecki CJ, Nordestgaard BG. Impact of remnant cholesterol on cardiovascular risk in diabetes. *Curr Diab Rep.* 2024;24(12):290-300.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88.
4. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res.* 2016;118(4):547-63.
5. Elías-López D, Doi T, Nordestgaard BG, Kobylecki CJ. Remnant cholesterol and low-grade inflammation jointly in atherosclerotic cardiovascular disease: implications for clinical trials. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2024;27(2):125-35.
6. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140(11):e596-e646.
7. Speer T, Ridker PM, von Eckardstein A, Schunk SJ, Fliser D. Lipoproteins in chronic kidney disease: from bench to bedside. *Eur Heart J.* 2021;42(22):2170-85.
8. Elías-López D, Vedel-Krogh S, Kobylecki CJ, Wadström BN, Nordestgaard BG. Impaired renal function with higher remnant cholesterol related to risk of atherosclerotic cardiovascular disease: a cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024 Oct 24. doi: 10.1161/ATVBAHA.124.321387. Online ahead of print.
9. 2013 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease (CKD) [Internet]. KDIGO; 2013. Disponible en: <https://kdigo.org/guidelines/lipids-in-ckd/>

10. Rosenstein K, Tannock LR. Dyslipidemia in chronic kidney disease. [Internet]. South Dartmouth (MA): Endotext ;2022 Feb 10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26247091/>
11. Grand M, Bia D, Diaz A. Cardiovascular risk assessment in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis of real-life data. *Curr HIV Res.* 2020;18(1):5-18.
12. Douglas PS, Umbleja T, Bloomfield GS, Fichtenbaum CJ, Zanni MV, Overton ET, et al. Cardiovascular risk and health among people with human immunodeficiency virus (HIV) eligible for primary prevention: insights from the REPRIEVE trial. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):2009-22.
13. Lee D. HIV: how to manage dyslipidaemia in HIV. *Drugs Context.* 2022;11:2021-8-7.
14. Papantoniou E, Arvanitakis K, Markakis K, Papadakos SP, Tsachouridou O, Popovic DS, et al. Pathophysiology and clinical management of dyslipidemia in people living with HIV: sailing through rough seas. *Life (Basel).* 2024;14(4):449.
15. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, Fichtenbaum CJ, Umbleja T, Aberg JA, et al.; REPRIEVE Investigators. Pitavastatin to prevent cardiovascular disease in HIV infection. *N Engl J Med.* 2023;389(8):687-99.
16. Kalra DK, Vorla M, Michos ED, Agarwala A, Virani S, Duell PB, et al. Dyslipidemia in human immunodeficiency virus disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82(2):171-81.
17. Boccaro F, Kumar PN, Caramelli B, Calmy A, López JAG, Bray S, et al.; BEIJERINCK Investigators. Evolocumab in HIV-infected patients with dyslipidemia: primary results of the randomized, double-blind BEIJERINCK study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(20):2570-84.
18. Torres-Peña JD, Martín-Piedra L, Fuentes-Jiménez F. Statins in non-alcoholic steatohepatitis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:777131.
19. Rini SS, Wibawa IDN. Evaluation and management of chronic cholestatic liver diseases. *Middle East J Dig Dis.* 2023;15(3):148-55.
20. Yanai H, Yoshida H. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. *Glob Health Med.* 2021;3(1):15-23.
21. Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, Louis TA. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med.* 1995;122(2):133-41.
22. Whayne TF. Hypertriglyceridemia: an infrequent, difficult-to-predict, severe metabolic and vascular problem associated with estrogen administration. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020;18(3):254-61.
23. Nie G, Yang X, Wang Y, Liang W, Li X, Luo Q, et al. The effects of menopause hormone therapy on lipid profile in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:850815.
24. Bershad S, Rubinstein A, Paterniti JR, Le NA, Poliak SC, Heller B, et al. Changes in plasma lipids and lipoproteins during isotretinoin therapy for acne. *N Engl J Med.* 1985;313(16):981-5.
25. Farouk SS, Rein JL. The many faces of calcineurin inhibitor toxicity-what the FK? *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27(1):56-66.
26. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet.* 2019;393:407-15.
27. Orkaby AR, Driver JA, Ho YL, Lu B, Costa L, Honerlaw J, et al. Association of statin use with all-cause and cardiovascular mortality in US veterans 75 years and older. *JAMA.* 2020;324:68-78.
28. Andersson NW, Corn G, Dohlmann TL, Melbye M, Wohlfahrt J, Lund M. LDL-C reduction with lipid-lowering therapy for primary prevention of major vascular events among older individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82:1381-91.

29. O'Sullivan JL, Kohl R, Lech S, Romanescu L, Schuster J, Kuhlmeier A, et al. Statin use and all-cause mortality in nursing home residents with and without dementia: a retrospective cohort study using claims data. *Neurology*. 2024;102:e209189.
30. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.
31. Lee SH, Lee YJ, Heo JH, Hur SH, Choi HH, Kim KJ, et al. Combination moderate-intensity statin and ezetimibe therapy for elderly patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:1339-49.
32. Sever P, Gouni-Berthold I, Keech A, Giugliano R, Pedersen TR, Im K, et al. LDL-cholesterol lowering with evolocumab, and outcomes according to age and sex in patients in the FOURIER Trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28:805-12.
33. Sinnaeve PR, Schwartz GG, Wojdyla DM, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Effect of alirocumab on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes according to age: an ODYSSEY OUTCOMES trial analysis. *Eur Heart J*. 2020;41:2248-58.
34. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med*. 2023;388:1353-64.
35. Joseph J, Pajewski NM, Dolor RJ, Sellers MA, Perdue LH, Peeples SR, et al. Pragmatic evaluation of events and benefits of lipid lowering in older adults (PREVENTABLE): Trial design and rationale. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71:1701-13.
36. Patel N, Mittal N, Wilkinson MJ, Taub PR. Unique features of dyslipidemia in women across a lifetime and a tailored approach to management. *Am J Prev Cardiol*. 2024 Apr 5;18:100666.
37. Wild R, Feingold KR. Effect of pregnancy on lipid metabolism and lipoprotein levels [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com; 2000. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29714937/>
38. Schiano C, D'Armiento M, Franzese M, Castaldo R, Saccone G, de Nigris F, et al. DNA methylation profile of the SREBF2 gene in human fetal aortas. *J Vasc Res*. 2022;59:61-8.
39. Grundy SM, Stone NJ. 2018 American Heart Association/American College of Cardiology Multisociety Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Primary Prevention. *JAMA Cardiol*. 2019;4:488-9.
40. Karalis DG, Hill AN, Clifton S, Wild RA. The risks of statin use in pregnancy: a systematic review. *J Clin Lipidol*. 2016;10(5):1081-90.
41. Mauri M, Calmarza P, Ibarretxe D. Dislipemias y embarazo, una puesta al día. *Clin Investig Arterioscler*. 2021;33(1):41-52.
42. Liebeskind A, Thompson J, Wilson D. Reproductive health and its impact on lipid management in adolescent and young adult females [Internet]. South Dartmouth (MA): Endotext; 2022.
43. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, Burton T, Economy K, Mehran R, et al. American Heart Association Council on Clinical C, Council on Arteriosclerosis T, Vascular B, Council on C, Stroke N, Stroke C. Cardiovascular considerations in caring for pregnant patients: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141:e884-e903.
44. Nakao J, Ohba T, Takaishi K, Katabuchi H. Omega-3 fatty acids for the treatment of hypertriglyceridemia during the second trimester. *Nutrition*. 2015;31:409-12.
45. Helland IB, Saugstad OD, Saarem K, van Houwelingen AC, Nylander G, Drevon CA. Supplementation of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation reduces maternal plasma lipid levels and provides DHA to the infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006;19:397-406.

Tratamiento no farmacológico de las dislipidemias

Fabiola Mabel Del Razo Olvera

¿CUÁLES SON LAS PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LAS DIETAS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS Y LA REDUCCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR?

Las dislipidemias son un factor clave en el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) y el estilo de vida juega un papel crucial en la modificación de este riesgo¹; por lo tanto, el manejo de las dislipidemias debe centrarse en la adopción de cambios positivos en los hábitos diarios, que incluyan implementación de una dieta saludable, la práctica regular de ejercicio físico, un sueño de calidad en cantidad adecuada, así como la restricción del consumo de alcohol y tabaco²⁻⁴. Los cambios en la dieta deben integrarse en un patrón de alimentación saludable y no limitarse a la prohibición de grupos de alimentos o nutrientes en específico. Esta modificación de la alimentación debe entenderse por el paciente como una forma permanente de alimentarse y no como un tratamiento temporal de la dislipidemia⁵.

Se han propuesto diversos patrones de alimentación para el manejo de enfermedades crónicas, incluidas las dislipidemias. Entre ellos destaca la dieta mediterránea, un patrón alimentario que se basa, principalmente, en el consumo de alimentos de origen vegetal. En este tipo de dieta, la ingesta

habitual de grasa oscila entre el 30 y el 45% del valor total de las calorías, pero lo más relevante no es la cantidad de grasa, sino su calidad. Las principales fuentes de grasa son el aceite de oliva extra virgen (AOVE), los frutos secos y el pescado de agua fría como el salmón. En particular, el AOVE puede representar el 15% o más de la ingesta calórica total, siendo un componente clave por sus beneficios cardiovasculares⁶. Algunos estudios observacionales han mostrado que una mayor adherencia a la dieta mediterránea se asocia con una menor incidencia y mortalidad por enfermedades cardiovasculares (ECV)^{7,8}. Un metaanálisis de ensayos clínicos, incluyendo el estudio PREDIMED, demostró que la dieta mediterránea reduce el riesgo de evento vascular cerebral (*hazard ratio* [HR]: 0.6; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.45-0.80) en comparación con una dieta baja en grasas, aunque no disminuyó la mortalidad general⁹. Además, la dieta mediterránea se ha asociado con una menor incidencia de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, así como ciertos tipos de cáncer¹⁰.

Por otro lado, la dieta DASH, diseñada para el manejo de personas con hipertensión arterial, se basa en el consumo de frutas, verduras, productos lácteos bajos en grasa, granos integrales, nueces y legumbres, mientras que limita la grasa total, especialmente la saturada, el colesterol, carnes rojas y procesadas, dulces y bebidas azucaradas. Ha demostrado una reducción clínicamente significativa de la presión arterial, además de una mejoría en los niveles de triglicéridos (TG) y la glucosa en ayuno, incluso ajustando por pérdida de peso. La evidencia actual concluye que el patrón dietético DASH reduce la incidencia de ECV y mejora la presión arterial¹¹.

Otro patrón de alimentación que se caracteriza por estar compuesto principalmente de alimentos de origen vegetal como frutas, verduras, legumbres, granos enteros, nueces y semillas es la dieta basada en plantas¹². Este patrón alimentario proporciona una cantidad significativa de fitoesteroles, compuestos que han demostrado ser eficaces en la reducción del colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL). Diversos estudios y revisiones, como las del Panel de

Consenso de la Sociedad Europea de Aterosclerosis, han mostrado que un consumo de aproximadamente 2-3 g/día de fitoesteroles puede reducir los niveles de colesterol LDL entre un 5 y 10%, lo que es útil en pacientes con riesgo bajo de enfermedades cardiovasculares o como complemento de tratamientos farmacológicos en personas con dislipidemias más graves¹³.

Estas dietas son reconocidas por su capacidad de reducir el riesgo de enfermedades crónicas como enfermedades cardíacas y diabetes, debido a su alta densidad de nutrientes, contenido de fibra, fitoquímicos y micronutrientes, además de ser bajas en calorías y grasas saturadas¹⁴. Un ejemplo de estos patrones alimentarios es la dieta vegetariana, que en su forma más estricta (dieta vegana) se compone principalmente de cereales, frutas, verduras, leguminosas y semillas, excluyendo alimentos de origen animal, aunque existen variaciones en las que se pueden incluir (dieta ovolactovegetariana). Es difícil atribuir los beneficios de las dietas vegetarianas solo a los alimentos, ya que suelen combinarse con otros hábitos de vida saludables, como ejercicio regular, evitar el tabaco y el alcohol, y un descanso adecuado. Los estudios observacionales sugieren que la dieta vegetariana se asocia con menor incidencia de obesidad, cardiopatía coronaria, hipertensión, diabetes tipo 2 y ciertos tipos de cáncer¹⁵. Además, ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que las dietas vegetarianas tienen un impacto benéfico en los factores de riesgo cardiovascular¹⁶.

Cada patrón dietético tiene características específicas que lo distinguen, pero todos comparten aspectos en común, como el aumento en el consumo de granos y cereales mínimamente procesados, mayor consumo de verduras, frutas y con esto un aumento en el aporte de fibra, nueces, semillas, productos lácteos bajos en grasa, al mismo tiempo que se propone una selección de proteínas saludables con bajo contenido de grasa, como pescados, aves y proteínas de origen vegetal como leguminosas, así como limitar el consumo de alimentos ricos en grasa saturada y trans como carnes rojas y alimentos ultraprocesados¹⁷.

La guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular

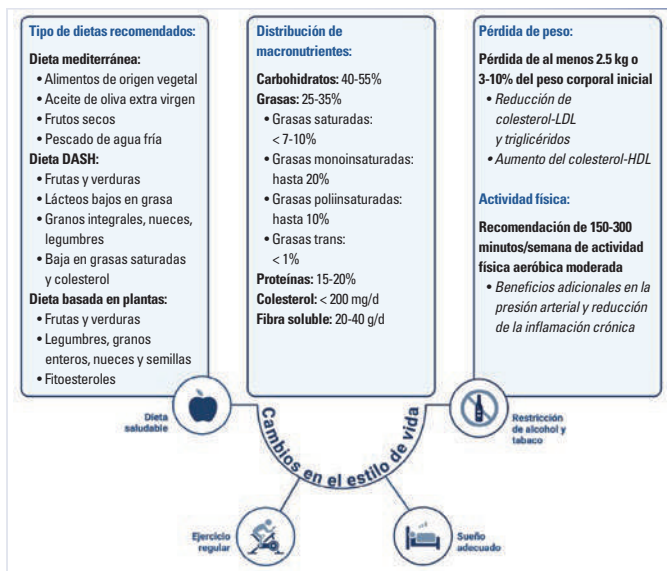


Figura 1. Tratamiento no farmacológico de las dislipidemias. c-LDL: colesterol LDL; c-HDL: colesterol HDL.

aterosclerótica sugiere seguir pautas de alimentación basadas en dieta DASH (*Dietary Pattern to Stop Hypertension*), dieta Mediterránea, y otras dietas basadas en plantas que han demostrado mejorar el perfil lipídico¹⁸. Recomendaciones similares se realizan en las guías de la *European Society of Cardiology* (ESC) 2019, en las que se insiste en la sustitución de grasas saturadas por grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas, evitar las bebidas azucaradas y los hidratos de carbono simples^{3,19}.

Respecto al aporte de los macronutrientes, no existe una distribución universal para todas las personas con algún tipo de dislipidemia, sin embargo diferentes organizaciones internacionales han emitido algunas recomendaciones, sugiriendo la distribución en promedio que se muestra en la figura 1, expresado como porcentaje de las calorías totales de la dieta^{3,19,20}. En este sentido, las guías europeas recomiendan una

dieta modificada en grasas que aporte entre 25 y 40 g por día de fibra dietética total, incluidos entre 7-13 g de fibra soluble, por su eficacia y tolerabilidad en el control de los lípidos plasmáticos². Se pueden utilizar diversas alternativas para la prescripción del plan de alimentación, siempre adaptado a las características y necesidades del paciente. No se recomienda el uso de dietas hipocalóricas (< 1,000 kcal) a largo plazo.

Respecto al manejo de la hipertrigliceridemia, merece una atención específica, requiere intervenciones precisas de acuerdo con su etiología y clasificación. Hay recomendaciones que incluyen la reducción o eliminación del consumo del alcohol y azúcares añadidos, e incluir el consumo de ácidos grasos omega 3, presentes en pescados grasos o bien en suplementos específicos. Además, la pérdida de peso y la mejora en el estilo de vida son esenciales para manejar la hipertrigliceridemia y otros factores de riesgo cardiometabólico²¹.

En la tabla 1 se presentan las intervenciones nutricionales específicas para cada grado de hipertrigliceridemia.

Fomentar un patrón alimentario individualizado, centrado en el consumo de alimentos naturales, mínimamente procesados como frutas, verduras, leguminosas, aceites vegetales y carne magra en conjunto con la reducción de ultraprocesados es clave para reducir enfermedades relacionadas con la dieta, como las dislipidemias.

¿QUÉ EFECTO TIENE LA PÉRDIDA DE PESO CORPORAL Y LA IMPLEMENTACIÓN DE EJERCICIO EN EL MANEJO DE LAS DISLIPIDEMIAS?

Los resultados de diversos ensayos clínicos controlados muestran que una pérdida del 3 al 10% del peso corporal^{1,22}, en pacientes con obesidad o sobrepeso, mejora el perfil lipídico y el riesgo de ASCVD². Esta pérdida de peso puede reducir el colesterol LDL en aproximadamente un 5 a 10% dependiendo de la magnitud de la pérdida de peso y de los niveles basales de colesterol LDL. Además, una pérdida sostenida de 5 a 8 kg puede reducir los niveles de colesterol LDL en

Tabla 1. Características de patrones dietéticos saludables que cumplen con las recomendaciones nutricionales para la hipertrigliceridemia según el nivel de elevación de TG y la presencia de quilomicronemia*

Grupos de alimentos	Elevación leve a moderada de TG (< 500 mg/dl)	Elevación grave de TG 500 - 999 mg/dl	Elevación grave de TG (≥ 1000 mg/dl) - Presunta SOM	Elevación grave de TG (≥ 750 mg/dl)
Calorías (kcal)	Satisfacer necesidades energéticas diarias ↓ Disminuir alimentos procesados Grasa (30-35%)	Satisfacer necesidades energéticas diarias ↓ Disminuir alimentos procesados Grasa	Satisfacer necesidades energéticas diarias ↓ Disminuir alimentos procesados Grasa	Satisfacer necesidades energéticas diarias ↓ Disminuir alimentos procesados Grasa (10-15%) o ≤ 20 g/día Aceite MCT gradualmente
Alcohol	Restringir: Hombres ≤ 2 bebidas/día Mujeres ≤ 1 bebida/día	Abstenerse	Abstenerse	Abstenerse
Bebidas azucaradas	Restringir	Abstenerse	Abstenerse	Abstenerse
Frutas	2 porciones/día	2 porciones/día	2 porciones/día	1 porción/día
Verduras	2 1/2 tazas/día	2 1/2 tazas/día	2 1/2 tazas/día	2 1/2 tazas/día
Granos integrales	4-6 porciones/día	4-6 porciones/día	4-6 porciones/día	Individualizar
Lácteos	Limitar lácteos enteros/azucarados: 3 porciones/día	Limitar lácteos enteros/azucarados: 3 porciones/día	Limitar lácteos enteros/azucarados: 3 porciones/día	Limitar lácteos enteros/azucarados: 3 porciones/día
Fuentes de proteína	155 g/día	155 g/día	Fuentes de proteína vegetal; incluir nueces/semillas con precaución	Fuentes de proteína vegetal; eliminar nueces/semillas por su contenido de grasa
Pescado	≥ 2 porciones/semana (225 g/semana)	≥ 2 porciones/semana (225 g/semana)	≥ 2 porciones/semana (225 g/semana)	≥ 2 porciones/semana (225 g/semana)
Carne	Elegir cortes magros y evitar carnes procesadas	Elegir cortes magros y evitar carnes procesadas	Elegir cortes magros y evitar carnes procesadas	Elegir cortes muy magros sin piel; evitar carnes procesadas

*Porciones basadas en una dieta de 2,000 kcal/día. Estas deberán adaptarse de acuerdo con el contenido calórico de la dieta.

SDF: síndrome de quilomicronemia familiar; SOM: síndrome de quilomicronemia multifactorial; MCT: triglicéridos de cadena media; PCS: síndrome de quilomicronemia primaria; TG: triglicéridos. Adaptado de Kirkpatrick et al., 2023¹.

aproximadamente 5 mg/dl o el 4.2% de un nivel inicial de 120 mg/dl²². Estos efectos sobre el colesterol LDL tienden a ser mayor en los menores de 40 años y menos pronunciada en adultos mayores (≥ 60 años)^{23,24}. Para pacientes con hipertrigliceridemia, la pérdida de peso del 5 al 10% se asocia a una reducción del nivel de TG en un 20%²⁵. Además, cuando la pérdida de peso se acompaña de una reducción de grasa visceral, hay una mejoría en la sensibilidad a la insulina y una disminución en la producción hepática de TG. Por lo que el efecto de la pérdida de peso puede reducir los niveles de TG desde un 10 a un 40%²⁶. Asimismo, la pérdida de peso corporal también puede modificar los niveles de colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL); un pérdida de peso sostenida del 5 a 10% aumenta el colesterol HDL entre un 5 a 20%. Esta variación está relacionada con el método por el cual se pierde peso, restricción calórica o mediante ejercicio, principalmente por aumento de las subfracciones de HLD2²⁷.

Además de mejorar los niveles de lípidos, la pérdida de peso tiene beneficios significativos en las cifras de presión arterial y la inflamación crónica. La pérdida de peso y su mantenimiento son objetivos clave en personas con dislipidemia para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares futuros.

El ejercicio es uno de los componentes más importantes del tratamiento de las dislipidemias. Están ampliamente demostrado los beneficios que aporta el ejercicio físico regular en la reducción del riesgo de diabetes, hipertensión, hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia²⁸. Los resultados de diversos estudios han demostrado que tanto el ejercicio aeróbico de baja como de moderada intensidad reducen los niveles de colesterol y TG²⁹. El ejercicio aeróbico puede reducir los niveles de colesterol LDL y aumentar los de colesterol HDL en aproximadamente un 5 a 10%, mientras que el efecto en los niveles de TG pueden variar en relación con la intensidad, duración y gasto energético al realizar la actividad. El ejercicio de resistencia puede reducir los TG alrededor del 6 al 11%³⁰.

Para lograr estos efectos, se recomienda realizar un total de 150 a 300 minutos por semana de actividad física

aeróbica de intensidad moderada (caminar, correr, nadar y andar en bicicleta) distribuidos en sesiones de 20 a 30 minutos diarios al menos cinco días a la semana, o bien de 75 a 150 minutos por semana de ejercicio vigoroso, así como entrenamiento de resistencia al menos dos veces por semana para adultos^{2-4,18,22}.

Aunque la actividad física aeróbica es generalmente muy segura, es recomendable que la rutina que se realice sea progresiva e individualizada para cada paciente. Así, las personas habitualmente sedentarias que inician un régimen de ejercicio deben hacerlo con ejercicios de baja intensidad (p. ej., caminar lentamente) y con una duración menor a la recomendada, para progresar gradualmente hasta los niveles recomendados por las guías³.

CONCLUSIÓN

El tratamiento de las dislipidemias y la reducción del riesgo cardiovascular requieren de un enfoque integral que combine una alimentación basada en patrones dietéticos saludables con la práctica regular de ejercicio y la adopción de otros hábitos que mejoren el estilo de vida como la interrupción del consumo de alcohol y tabaco. Estas estrategias, cuando son personalizadas y sostenibles, pueden mejorar significativamente el perfil lipídico. Se recomienda un enfoque multidisciplinario para facilitar el éxito en la implementación y mantenimiento de los cambios en el estilo de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kirkpatrick CF, Sikand G, Petersen KS, Anderson CAM, Aspary KE, Bolick JP, et al. Nutrition interventions for adults with dyslipidemia: a clinical perspective from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2023;17(4):428-51.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88.
3. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/ AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1376-414.

4. Newman CB, Blaha MJ, Boord JB, Cariou B, Chait A, Fein HG, et al. Lipid management in patients with endocrine disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12):dga674.
5. Del Razo-Olvera FM, Martín-Vences AJ, Brito-Córdova GX, Elías-López D, Landa-Anell MV, Melgarejo-Hernández MA, et al. Primary barriers of adherence to a structured nutritional intervention in patients with dyslipidemia. *Nutrients.* 2021;13(6):1744.
6. Martínez-González MA, Hernández Hernández A. Effect of the Mediterranean diet in cardiovascular prevention. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2024;77(7):574-82.
7. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Retraction and republication: primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. Corrected and republished in: *N Engl J Med.* 2018;378(25):e34.
8. Rees K, Takeda A, Martin N, Ellis L, Wijesekara D, Vepa A, et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3(3):CD009825.
9. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ.* 2008;337:a1344.
10. Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer.* 2014;135(8):1884-97.
11. Chiavaroli L, Vigiouk E, Nishi SK, Blanco Mejia S, Rahelić D, Kahleová H, et al. DASH dietary pattern and cardiometabolic outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Nutrients.* 2019;11(2):338.
12. Thomas MS, Calle M, Fernandez ML. Healthy plant-based diets improve dyslipidemias, insulin resistance, and inflammation in metabolic syndrome. A narrative review. *Adv Nutr.* 2023;14(1):44-54.
13. Poli A, Marangoni F, Corsini A, Manzato E, Marrocco W, Martini D, et al. Phytosterols, cholesterol control, and cardiovascular disease. *Nutrients.* 2021;13(8):2810.
14. Abumweis SS, Barake R, Jones PJ. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res.* 2008;52.
15. Craig WJ. Health effects of vegan diets. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(5):1627S-1633S.
16. Barnard ND, Katcher HI, Jenkins DJ, Cohen J, Turner-McGrievy G. Vegetarian and vegan diets in type 2 diabetes management. *Nutr Rev.* 2009;67(5):255-63.
17. Williams L, Baker-Smith CM, Bolick J, Carter J, Kirkpatrick C, Ley SL, et al. Nutrition interventions for youth with dyslipidemia: A National Lipid Association Clinical Perspective. *J Clin Lipidol.* 2022;16(6):776-96.
18. Pavía-López AA, Alcocer-Gamba MA, Ruiz-Gastelum ED, Mayorga-Butrón JL, Mehta R, Díaz-Aragón FA, et al. Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. *Arch Cardiol Mex.* 2022;92(Supl):1-62.
19. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88.
20. Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton PM, Abate N, Aronne LJ, Brown WV, et al. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: a consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2013;7(4):304-83.

21. Virani SS, Morris PB, Agarwala A, Ballantyne CM, Birtcher KK, Kris-Etherton PM, et al. 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(9):960-93.
22. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):3029-30.
23. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1992;56(2):320-8.
24. Romero-Moraleda B, Peinado Lozano AB, Morencos Martínez E, López-Plaza B, Gómez Candela C, Calderón Montero FJ, et al. Lipid profile response to weight loss program in overweight and obese patients is related with gender and age. *Nutr Hosp.* 2015;31(6):2455-64.
25. Byrne A, Makadia S, Sutherland A, Miller M. Optimizing non-pharmacologic management of hypertriglyceridemia. *Arch Med Res.* 2017;48(6):483-7.
26. Wood G, Taylor E, Ng V, Murrell A, Patil A, van der Touw T, et al. Estimating the effect of aerobic exercise training on novel lipid biomarkers: a systematic review and multivariate meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports Med (Auckland).* 2023;53(4):871-86.
27. Williams PT, Stefanick ML, Vranizan KM, Wood PD. The effects of weight loss by exercise or by dieting on plasma high-density lipoprotein (HDL) levels in men with low, intermediate, and normal-to-high HDL at baseline. *Metabolism.* 1994;43(7):917-24.
28. He N, Ye H. Exercise and hyperlipidemia. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1228:79-90.
29. Alhazmi N. The effectiveness of physical exercise in reducing common risk factors of atherosclerosis: a systematic review. *Cell Physiol Biochem.* 2024;58(5): 571-83.
30. Couillard C, Després JP, Lamarche B, Bergeron J, Gagnon J, Leon AS, et al. Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides: evidence from men of the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(7):1226-32.

Tratamiento farmacológico de las dislipidemias con énfasis en terapias combinadas para alcanzar las metas

Héctor García Alcalá, Rafael Zubirán y Guillermo González Gálvez

¿CUÁL ES LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS ESTATINAS?

Eficacia de las estatinas

Las estatinas actúan principalmente en el hígado, donde inhiben la enzima clave de la producción del colesterol llamada 3-hidroxi-3 metil-glutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa), disminuyendo la síntesis hepática de colesterol y otros isoprenoides (Fig. 1).

La disminución intrahepática de colesterol estimula la expresión de receptores de colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la superficie de los hepatocitos, que promueve la depuración de colesterol-LDL disminuyendo su concentración sérica¹.

Las estatinas están recomendadas como tratamiento inicial para disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares debido a su eficacia, seguridad y costo-efectividad bien demostradas. El metaanálisis de 26 estudios clínicos del grupo colaborativo CTT (*Cholesterol Treatment Trialists*) demostró que las estatinas reducen los eventos vasculares ateroscleróticos en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular (ECV) en un 22% y la mortalidad por cualquier causa en un 10%, por cada disminución de 40 mg/dl en los niveles de colesterol-LDL².

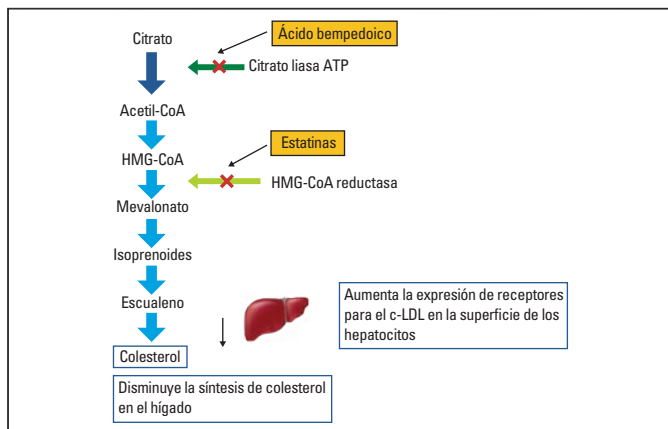


Figura 1. Mecanismo de acción de las estatinas y del ácido bempedoico.
 c-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; CoA: coenzima A;
 HMG-CoA: 3-hidroxi-3 metil-glutaril-CoA reductasa.

De hecho, se encontró que la mayor reducción en el colesterol-LDL se asocia con la mayor reducción del riesgo relativo en eventos cardiovasculares. Además, el beneficio está presente independientemente del nivel basal de colesterol-LDL. Este concepto es conocido como *lower is better* (entre más bajo, mejor), sin que exista un umbral bajo. Existía la preocupación de riesgo asociado con niveles de colesterol-LDL muy bajos (alcanzables ahora con terapias combinadas), incluyendo enfermedad cerebrovascular hemorrágica y en órganos que dependen del colesterol como el sistema nervioso central y el reproductivo. Sin embargo, ensayos clínicos y metaanálisis con reducciones intensivas en el colesterol-LDL (colesterol-LDL < 25 mg/dl) han descartado este riesgo³.

Aunque las estatinas pueden disminuir los niveles de colesterol-LDL hasta en un 60%, la magnitud de la respuesta varía de persona a persona y el apego al tratamiento parece ser el factor no genético más importante de la respuesta a las estatinas⁴. Las propiedades de las principales estatinas se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características farmacológicas y clínicas de las estatinas

Variable	Atorvastatina	Rosuvastatina	Simvastatina	Pitavastatina	Pravastatina
Vida media (horas)	15-30	20	2-3	12	1.5-3
Solubilidad	Lipofílico	Hidrofílico	Lipofílico	Lipofílico	Hidrofílico
Metabolismo CYP*	3A4	Limitado	3A4	No por CYP	No por CYP
Mejor tiempo para tomar	Cualquier momento	Cualquier momento	Por la noche	Cualquier momento	Por la noche

*Implica que su depuración depende fundamentalmente esta vía.

CYP: citocromo p450.

Tabla 2. Intensidad de la terapia con estatinas

Terapia con estatinas de alta intensidad	Terapia con estatinas de moderada intensidad	Terapia con estatinas de baja intensidad
Reducción de colesterol-LDL \geq 50%	Reducción de colesterol-LDL entre 30 y 50%	Reducción de colesterol-LDL $<$ 30%
Atorvastatina 40-80 mg Rosuvastatina 20-40 mg	Atorvastatina 10-20 mg Rosuvastatina 5-10 mg Simvastatina 20-40 mg Pravastatina 40-80 mg Pitavastatina 2-4 mg	Simvastatina 10 mg Pravastatina 10-20 mg Pitavastatina 1 mg

colesterol-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad.

La decisión de iniciar una estatina depende del nivel de colesterol-LDL y del riesgo de ECV ateroesclerótica (ASCVD) del paciente, de los riesgos y beneficios potenciales de las estatinas y de las preferencias del paciente⁵. El grado de reducción de colesterol-LDL depende de la dosis de estatina administrada y varía entre los diferentes tipos de estatinas^{6,7}. Así, una estatina de alta intensidad se define como la dosis de una estatina que, en promedio, reduce el colesterol-LDL en \geq 50%; mientras que la estatina de intensidad moderada se define como la dosis que se espera que reduzca el colesterol-LDL entre un 30 y un 50%⁶. Las guías actuales recomiendan ajustar la dosis hasta la dosis máxima tolerada de una estatina de alta intensidad (p. ej., atorvastatina 40-80 mg al día, rosuvastatina 20-40 mg al día) para alcanzar la meta de colesterol-LDL individualizada^{6,8} (Tabla 2).

Seguridad de las estatinas

Intolerancia a las estatinas

La intolerancia a las estatinas no es tan frecuente como pensamos. Solo se considera presente si cumple los siguientes aspectos⁹:

- Efecto adverso asociado temporalmente con uso de estatina.
- Síntomas que se resuelven o mejoran con la suspensión de la estatina, y que recurren con reexposición.
- Clasificado como intolerancia completa (no se tolera ninguna dosis) o parcial (la dosis tolerada no es suficiente para alcanzar metas de tratamiento).
- Requiere exposición al menos a dos estatinas.

Síntomas musculares asociados a estatinas

Los síntomas más comunes que resultan de intolerancia a estatinas o suspensión están relacionados con los músculos. Los síntomas musculares asociados a estatinas (SAMS) incluyen cualquier síntoma muscular temporal que se asocia con el uso de estatina sin tomar en cuenta causalidad. El término SAMS farmacológicos se refiere a los mismos síntomas, pero están causados por estatinas. La frecuencia de SAMS se estima en aproximadamente un 10% (5-25%), mientras que el SAMS farmacológico se estima en un 1-2%⁹. En la tabla 3 se muestra la definición (cinco categorías) y prevalencia de SAMS.

Entre el 10-15% de los pacientes tratados con estatinas presentan dolor muscular sin elevación de creatina fosfoquinasa (CPK), y que estos síntomas pueden deberse al efecto nocebo, esto es, un individuo que está predispuesto a experimentar los síntomas debido a la expectativa de tener daño debido al tratamiento^{4,5}. Cuando los niveles de CPK son extremadamente altos, con mioglobinuria o daño renal agudo (aumento en creatinina ≥ 0.5 mg/dl) se deberá pensar en la aparición de rabdomiólisis, que es la forma más grave de SAMS, aunque su incidencia es muy baja (1 en 10,000 individuos)^{5,7,9}.

Tabla 3. Definición de síntomas musculares asociados a las estatinas (SAMS) y su prevalencia

Término	Hallazgo clínico
Mialgia (prevalencia 5-25%)	Malestar muscular inexplicado, a menudo descrito como síntomas «similares a la gripe» con niveles normales de CPK El espectro de mialgia incluye: <ul style="list-style-type: none"> - Dolores musculares - Sensibilidad muscular - Rigidez muscular - Calambres musculares con el ejercicio o poco después de hacerlo (no calambres nocturnos)
Miopatía (1 en 1,000 individuos)	Debilidad muscular (no atribuible al dolor y no necesariamente asociada con niveles elevados de CPK)
Miositis	Inflamación muscular por biopsia de músculo esquelético y/o resonancia magnética
Mionecrosis	Elevación de la CPK <ul style="list-style-type: none"> - Leve: > 3 veces del basal o LS de CPK ajustada por edad y sexo - Moderada: ≥ 10 veces del basal o LS de CPK ajustada por edad y sexo - Grave: ≥ 50 veces del basal o LS de CPK ajustada por edad y sexo
Rabdomiólisis (mionecrosis con mioglobinuria) 1 en 10,000 individuos	Aumento de creatinina sérica ≥ 0.5 mg/dl

CPK: creatina fosfocinasa; LS: límite superior.

Los factores de riesgo de aparición de SAMS incluyen edad avanzada, sexo femenino, etnicidad, insuficiencia renal, hipotiroidismo, deficiencia de vitamina D e interacciones farmacológicas^{5,7}.

Para ayudar a identificar la causa de SAMS farmacológico, existe un score clínico llamado *Statin Myalgia Clinical Index* (SMCI) basado en la distribución de síntomas y la asociación temporal entre el inicio, suspensión y reexposición a la estatina⁹ (Tabla 4). Los síntomas musculares típicamente inician entre 4-8 semanas del inicio de una estatina, pero puede ocurrir el cualquier momento. Los síntomas mejoran entre 2-4 semanas de la suspensión de la estatina. En el momento en que los síntomas se resuelven, la estatina se puede reiniciar⁹. En la tabla 5 se muestran las acciones que se deben tomar según el resultado del SMCI.

Tabla 4. Índice Clínico de Mialgias por Estatinas propuesto por la NLA (NLA SMCI)

Síntomas clínicos (nuevos o empeoramiento inexplicado de síntomas previos)	Puntuación*
Distribución/patrón local	
– Dolor simétrico en los flexores de la cadera/muslos	3
– Dolor simétrico en las pantorrillas	2
– Dolor simétrico en los músculos proximales de los miembros superiores	2
– Dolor asimétrico, inespecífico o intermitente	1
Patrón temporal	
– Aparición de los síntomas < 4 semanas	3
– Aparición de los síntomas entre 4-12 semanas	2
– Aparición de los síntomas > 12 semanas	1
Suspensión	
– Mejoría con la suspensión (< 2 semanas)	2
– Mejoría con la suspensión (2-4 semanas)	1
– No mejoró con la suspensión (> 4 semanas)	0
Reexposición	
– Síntomas similares ocurren en la reexposición < 4 semanas	3
– Síntomas similares ocurren en la reexposición después de 4-12 semanas	1
– Síntomas similares ocurren después de 12 semanas o no se repiten	0
*Puntuación clínica de la mialgia inducida por estatinas:	
Probable 9-11	
Posible 5-8	
Improbable 2-4	

NLA: National Lipid Association; SMCI : Statin Myalgia Clinic Index.
 Adaptada de Rosenson et al., 2017¹⁰.

Los pacientes que se benefician de una medición de CPK antes de iniciar la estatina incluyen aquellos con alto riesgo de síntomas musculares:

- Interacciones farmacológicas.
- Enfermedades crónicas como hipotiroidismo o enfermedad renal crónica.
- Historia de miopatía grave por estatina (rabdomiólisis o CPK > 5 veces el límite superior).

Finalmente, en la tabla 6 se muestran algunas estrategias para manejar SAMS. Existen pacientes (muy raros) que no toleran las estatinas (por rabdomiólisis o continúa con síntomas a pesar de las estrategias que se muestran en las tablas 5 y 6). En estos casos se recomienda utilizar fármacos no estatinas para reducir el colesterol-LDL con beneficio cardiovascular probado, por ejemplo, inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina-kexina 9 (PCSK9).

Tabla 5. Abordaje general acorde al Índice Clínico de Mialgias por Estatinas por la NLA (NLA SMCI)

Para pacientes con una puntuación del SMCI baja (2 a 4 puntos)
<ul style="list-style-type: none"> – Suspender la estatina – Evaluar otras causas de los síntomas: depresión, ansiedad o efectos secundarios relacionados con medicamentos – Esperar a la resolución de los síntomas
Después de la resolución de los síntomas
<ul style="list-style-type: none"> – Si el paciente no estaba tomando una estatina de alta intensidad, reiniciar la misma estatina a una dosis más baja – Si el paciente estaba tomando una estatina de alta intensidad, cambiar a una estatina de alta intensidad alternativa (atorvastatina, rosuvastatina) y abordar las preocupaciones sobre los efectos adversos. Si el paciente experimenta síntomas musculares adversos con la estatina de alta intensidad alternativa, cambiar a pravastatina o pitavastatina – Si el paciente ya estaba tomando una dosis baja diaria de una estatina, considerar la dosificación en días alternos
Para pacientes con una puntuación del SMCI alta (5 a 11 puntos)
<ul style="list-style-type: none"> – Suspender la estatina – Evaluar posibles interacciones medicamentosas, incluyendo las relacionadas con la adición de un nuevo medicamento/cambio en la administración de un medicamento de uso prolongado que pueda explicar los síntomas – Evaluar comorbilidades que puedan explicar o exacerbar los síntomas (deficiencia de vitamina D, hipotiroidismo, enfermedad renal aguda o crónica o enfermedad hepática obstructiva). Corregir el hipotiroidismo o el nivel bajo de vitamina D si están presentes
Después de la resolución de los síntomas
<ul style="list-style-type: none"> – Si el paciente no estaba tomando una estatina de alta intensidad, reiniciar la misma estatina a la misma dosis o a una dosis más baja. Si el paciente ya estaba en la dosis más baja, considerar la dosificación en días alternos, aunque esto podría resultar en menor eficacia – Si el paciente estaba tomando una estatina de alta intensidad, cambiar a una estatina de alta intensidad alternativa (atorvastatina, rosuvastatina) y abordar las preocupaciones sobre los efectos adversos. Si el paciente experimenta síntomas musculares adversos con la estatina de alta intensidad alternativa, se recomienda cambiar a pravastatina o pitavastatina – Reevaluar el SMCI entre 4 y 12 semanas – Si la puntuación SMCI sigue siendo alta, cambiar a una estatina con diferentes propiedades farmacocinéticas (Tabla 1) y/o considerar una terapia no basada en estatinas para la reducción del colesterol-LDL – Si cambiar a una estatina con un perfil farmacocinético diferente no es efectivo, iniciar una dosificación en días alternos (o menos frecuente) con un monitoreo cuidadoso – Si la puntuación SMCI es baja, considerar y evaluar condiciones o terapias no asociadas a estatinas que puedan estar causando los síntomas – Si los síntomas persisten, suspender toda terapia con estatinas y considerar una terapia para reducir el colesterol sin estatinas

colesterol-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; NLA: *National Lipid Association*; SMCI: *Statin Myalgia Clinic Index*.

Adaptada de Rosenson et al., 2017¹¹.

Riesgo de diabetes

Otro efecto no deseado del tratamiento con estatinas es la aparición de diabetes *de novo*, especialmente en pacientes con múltiples factores de riesgo para diabetes^{5,12} y en pacientes

Tabla 6. Estrategias de dosificación de estatinas para optimizar la tolerabilidad en pacientes con síntomas musculares asociados a las estatinas (SAMS)

Estrategia	Justificación/ejemplo
Basado en evidencia	Uso de estatinas que han mostrado tasas reducidas de SAMS en ensayos clínicos Por ejemplo, pravastatina en lugar de simvastatina
Dosis más baja	Considere utilizar la menor dosis que proporcione el mayor efecto para reducir colesterol-LDL, sin síntomas Por ejemplo, en plazo de atorvastatina 80 mg/día intentar con atorvastatina 20 mg inicialmente
Estatina diferente	Utilice estatinas que empleen una ruta metabólica diferente (no por citocromo P450) Seleccione un agente con un perfil farmacocinético diferente al del agente problemático
Dosis intermitente	Para casos graves donde los pacientes no pueden tolerar ni la dosis más baja de una estatina Utilice estatinas con vidas medias más largas y mayor potencia (atorvastatina o rosuvastatina) Por ejemplo, algunos pacientes pueden tolerar rosuvastatina 5 mg tres veces por semana (lunes, miércoles y viernes)
Periodo de lavado	Considera un periodo de lavado o un descanso del medicamento para aliviar o prevenir síntomas Suspender la estatina durante unos días a unas semanas y luego reiniciar el tratamiento puede mejorar adherencia

colesterol-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad.

tratados con esquemas de estatinas de alta intensidad¹². En un metaanálisis reciente (incluyó estudios controlados, aleatorizados con estatina de al menos dos años de duración y al menos 1,000 pacientes por estudio, en total > 150,000 pacientes) se evaluó el efecto de las estatinas sobre el riesgo de diabetes de nuevo inicio y empeoramiento de la glucemia en individuos con diabetes¹³. Se reportó un riesgo relativo y exceso de riesgo absoluto anual de diabetes de nuevo inicio en personas tomando estatina de baja-moderada intensidad comparado con placebo del 10 y 0.12% respectivamente. Además, el riesgo relativo y exceso de riesgo absoluto anual de diabetes de nuevo inicio en personas tomando estatina de alta intensidad comparado con placebo del 36 y 1.27% respectivamente. La hemoglobina glucosilada promedio aumentó un 0.06 y 0.08% en participantes sin diabetes basal en ambos grupos respectivamente. La mayoría de los casos nuevos de diabetes ocurrió en personas con niveles de glucosa cerca del umbral para el

diagnóstico de diabetes¹³. El clínico y el paciente deben estar enterados de los hallazgos de este análisis. Sin embargo, es importante enfatizar que el riesgo teórico de diabetes es superado por los beneficios cardiovasculares de las estatinas⁶.

Efectos sobre el hígado

La transaminasemia asintomática se ha relacionado con la dosis; estudios controlados, aleatorizados han documentado elevaciones de más de tres veces el límite superior en un 1% de pacientes tomando estatinas con potencia elevada. Sin embargo, la *Food and Drug Administration* (FDA) no recomienda la monitorización sistemática de enzimas hepáticas. Una lesión hepática grave es sumamente rara¹⁴. Además, las estatinas no han mostrado empeoramiento de enfermedad hepática en pacientes con MAFLD (*metabolism associated fatty liver disease*), infección por virus de hepatitis C y carcinoma hepatocelular¹⁴.

Deterioro cognitivo

Los estudios observacionales y metaanálisis no han mostrado asociación entre el uso de estatinas y el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo. Un metaanálisis concluyó que había reducción del riesgo de demencia por todas las causas y deterioro cognitivo leve¹⁴.

Cáncer

No existe evidencia de la asociación del uso de estatinas y el riesgo de cáncer¹⁴.

Embarazo y lactancia

Los estudios observacionales no han mostrado una asociación entre la exposición durante el embarazo de las estatinas y anomalías congénitas, pero tampoco han mostrado seguridad. Se recomienda suspender las estatinas tres meses antes de intentar el embarazo, durante este y en la lactancia¹⁴.

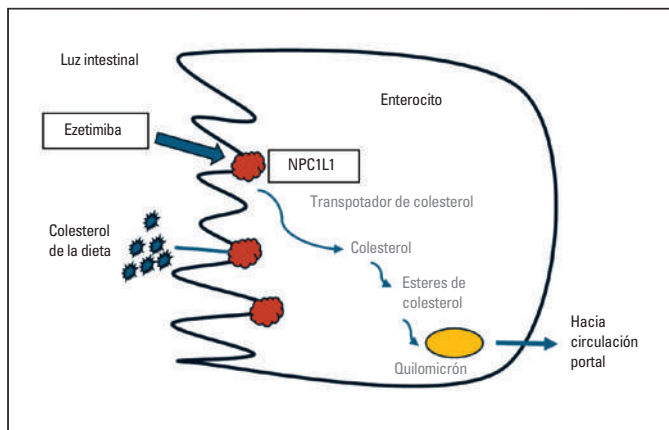


Figura 2. Mecanismo de acción de la ezetimiba. NPC1L1: proteína transportadora de colesterol similar a Niemann-Pick 1.

¿CUÁL ES LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN DEL COLESTEROL (EZETIMIBA)?

La ezetimiba es un inhibidor de la absorción intestinal del colesterol, que actúa inhibiendo la proteína transportadora de colesterol similar a Niemann-Pick 1 (NPC1L1) en los enterocitos. Como consecuencia, existe una reducción en la concentración de colesterol en la sangre portal y el hígado que provoca una mayor expresión de los receptores de LDL (LDLR) en el hígado. Esto genera una disminución de los niveles plasmáticos de colesterol-LDL (Fig. 2)⁸. Es importante destacar que el mecanismo de acción de ezetimiba es complementario a la acción de las estatinas. Dado que la inhibición de la HMG-CoA reductasa por las estatinas produce un aumento compensatorio en la absorción intestinal de colesterol, este es bloqueado por la ezetimiba, lo que conduce a una reducción del colesterol-LDL⁶.

La eficacia clínica de la ezetimiba se ha demostrado en diversos ensayos clínicos⁶. Un metaanálisis de ocho ensayos clínicos demostró que la monoterapia con ezetimiba después de

Tabla 7. Eficacia de los distintos fármacos hipolipemiantes y su combinación para la reducción del colesterol-LDL

Tratamiento	Reducción del colesterol-LDL, promedio
Estatinas moderada intensidad* (ATV 10-20, RSV 5-10, SMV 20-40)	~30%
Estatinas alta intensidad* (ATV 40-80, RSV 20-40)	~50%
Estatinas alta intensidad + ezetimiba	~65%
Inhibidor de PCSK9 (anticuerpo y siRNA)*	~50-60%
Inhibidor de PCSK9 + estatina de alta intensidad	~75%
Inhibidor de PCSK9 + estatina de alta intensidad + ezetimiba	~85%
Ácido bempedoico	~20%

*El anticuerpo disponible es evolocumab. El siRNA se refiere a inclicirán

ATV: atorvastatina; colesterol-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina-kexina 9; RSV: rosuvastatina; siRNA: molécula pequeña de interferencia del ARN; SMV: simvastatina.

12 semanas de tratamiento produce una disminución en el colesterol-LDL del 15 al 22%¹⁵. La ezetimiba produce una baja incidencia de efectos adversos musculares y tiene baja interacción con medicamentos metabolizados por el citocromo P450¹⁵.

Para los pacientes que requieren mayor reducción del colesterol-LDL, las estatinas pueden combinarse con ezetimiba, que adiciona una reducción extra del 20% en el colesterol-LDL con un buen perfil de seguridad y tolerabilidad¹⁶ (Tabla 7). Un estudio reciente comparó la combinación de ezetimiba con estatinas de baja o moderada intensidad vs. monoterapia con estatina de alta intensidad en una población sin ECV. Comparado con estatina de alta intensidad, las combinaciones de ezetimiba con estatina de intensidad moderada o intensidad baja redujeron el riesgo relativo para el desenlace compuesto (infarto agudo miocárdico, evento cerebrovascular y mortalidad) en un 16 y 20% respectivamente. La reducción en el colesterol-LDL fue mayor en el grupo de estatina de intensidad moderada vs. intensidad alta, pero fue similar entre los grupos de estatina de intensidad baja vs. intensidad alta. Los autores especulan que la ezetimiba puede tener efectos pleiotróficos (mejorando estrés oxidativo y disfunción endotelial)

que pueden explicar el beneficio cardiovascular observado. Es importante recordar que solo la terapia con estatina de alta intensidad mostró reducción en mortalidad. En conclusión, la ezetimiba en combinación con estatina de moderada intensidad es una buena opción en personas de tercera edad y aquellos con diabetes en prevención primaria¹⁷.

El estudio IMPROVE-IT (*The Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) incluyó más de 18,000 pacientes con síndrome coronario agudo, quienes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: el grupo de simvastatina/ezetimiba se comparó con el de simvastatina/placebo. La mediana de seguimiento fue de seis años¹⁸. La tasa de eventos para el desenlace primario (compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, evento cerebrovascular no fatal, angina inestable o revascularización coronaria) fue del 32.7% en tratamiento combinado vs. 34.7% con simvastatina monoterapia (una diferencia de riesgo absoluto del 2%; $p = 0.016$)¹⁸. Con este estudio se concluyó que lo que es importante es la reducción de los niveles de colesterol-LDL, independiente de la terapia utilizada para lograrlo (esto es, la terapia hipolipemiente no estatina también reduce los eventos cardiovasculares). Además, en el mismo estudio, en un subgrupo de 4,933 pacientes con diabetes tipo 2 (DM2), el tratamiento combinado de estatina/ezetimiba se asoció con una disminución de riesgo absoluto del desenlace primario del 5.5% comparado con pacientes sin diabetes, que fue del 0.7%^{8,18}.

El estudio SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) incluyó 9,270 pacientes con enfermedad renal crónica (3,023 en diálisis y 6,247 con distintos grados de deterioro de la función renal) sin enfermedad coronaria previa¹⁹. La combinación de simvastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg vs. simvastatina monoterapia produjo una diferencia promedio de reducción de los niveles de colesterol-LDL de 32 mg/dl durante un seguimiento medio de 4.9 años y una reducción del riesgo relativo del 17% en los eventos ateroscleróticos mayores (11.3% en el grupo tratado con simvastatina-ezetimiba frente al 13.4% en el grupo simvastatina monoterapia) ($p = 0.0021$)¹⁹.

También se ha valorado la eficacia de la ezetimiba en adultos mayores. El estudio EWTOPIA 75 (*Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older*), realizado en Japón, incluyó 3,796 pacientes ≥ 75 años, con colesterol-LDL elevado, sin enfermedad coronaria, con seguimiento de 4.1 años²⁰. En los pacientes con ezetimiba se redujo el riesgo relativo del desenlace primario (muerte cardíaca súbita, infarto de miocardio, evento cerebrovascular o revascularización coronaria) en un 34% comparado con los pacientes tratados con placebo ($p = 0.002$). Estos resultados se deben interpretar con cuidado por el hecho de que el estudio fue un ensayo abierto, con terminación prematura de este²⁰.

Las guías europeas recomiendan ezetimiba como terapia de segunda línea cuando no se logra el objetivo terapéutico con la dosis máxima tolerada de estatinas, o en casos en los que existe intolerancia a la estatina^{6,21}.

La dosis recomendada de ezetimiba es de 10 mg/día, por la mañana o por la noche, independientemente de la ingesta de alimentos. Además no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o en pacientes con enfermedad renal crónica (leve hasta terminal y diálisis)⁵.

¿CUÁL ES LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS INHIBIDORES DE LA PCSK9?

La PCSK9 regula los niveles circulantes de colesterol-LDL al inhibir el reciclaje de los LDLR. La PCSK9 se secreta del hígado y se une al LDLR, resultando en su internalización y degradación vía lisosomal. Así, cuando se aumenta la expresión de la PCSK9 se reduce la cantidad de LDLR en la superficie del hepatocito, por lo que aumenta la concentración plasmática de colesterol-LDL²² (Fig. 3). Con los anticuerpos monoclonales que inhiben a la PCSK9, aumenta el número de LDLR, resultando en una reducción en los niveles de colesterol-LDL²².

El anticuerpo monoclonal inhibidor de PCSK9 actualmente disponible, evolocumab, ha demostrado la reducción de los eventos cardiovasculares en personas con ECV establecida^{6,7}.

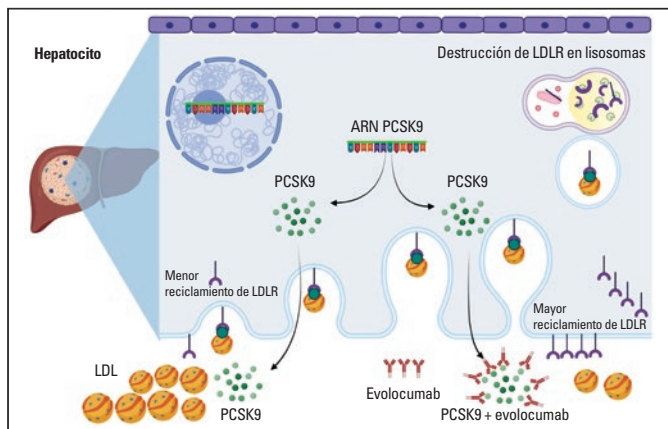


Figura 3. Mecanismo de acción de los inhibidores de la PCSK9 (evolcumab). La PCSK9 se une al LDLR (junto con el colesterol-LDL), se internaliza en un lisosoma y el LDLR es degradado, lo que impide el reciclamiento de este, generando un menor número de LDLR en la superficie del hepatocito, lo que disminuye el aclaramiento de las partículas de LDL. Esto aumenta la concentración plasmática de colesterol-LDL. Evolocumab se une específicamente a la PCSK9, por lo que cuando el LDLR se internaliza en el lisosoma no se degrada, permitiendo un mayor reciclamiento de este que se traduce en mayor aclaramiento de partículas de LDL. Esto disminuye la concentración de colesterol-LDL en plasma (figura original cortesía de Daniel Elías López). ARN: ácido ribonucleico; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LDLR: receptor de LDL; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina-kexina 9.

La dosis de evolcumab es de 140 mg subcutáneo cada dos semanas. La eficacia de los inhibidores de PCSK9 se muestra en tabla 7 y tabla 8.

El estudio FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*) valoró la eficacia y seguridad de evolcumab comparado con placebo en pacientes que estaban siendo tratados con estatinas²³. Se incluyeron 27,564 pacientes con ASCVD y niveles de colesterol-LDL ≥ 70 mg/dl en tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatinas. A las 48 semanas, el porcentaje promedio de reducción de los niveles de colesterol-LDL en los pacientes tratados con evolcumab comparados con placebo fue del 59%, reduciendo desde una mediana inicial de 92 a 30 mg/dl

Tabla 8. Eficacia de los inhibidores de la PCSK9 (anticuerpo monoclonal y siRNA)

colesterol-LDL reducción del 45-65%
Apolipoproteína B reducción del 40-50%
Lipoproteína(a) reducción del 25-30%
Triglicéridos reducción del 8-10%
colesterol-HDL aumento del 8-10%

colesterol-HDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad; colesterol-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina-kexina 9; siRNA: molécula pequeña de interferencia del ARN.

($p < 0.001$). La reducción del riesgo relativo en el desenlace primario (compuesto de muerte cardiovascular, evento cerebrovascular, infarto de miocardio, angina inestable o revascularización coronaria) a los 2.2 años fue del 20%²³.

Los inhibidores de la PCSK9 fueron los primeros fármacos que permitieron alcanzar reducción de los niveles de colesterol-LDL por debajo de 30 mg/dl. Se ha evaluado su seguridad a largo plazo. En el estudio FOURIER-OLE (programa de extensión abierto), la exposición máxima de evolocumab fue de 8.4 años. La tasa de incidencia anual de diabetes de nuevo inicio fue 1.2% comparado con el brazo de placebo del estudio original²⁴. Sin embargo, un análisis de la evidencia reportó aumento en la incidencia de hiperglucemia (pero no diabetes de nuevo inicio) asociado con evolocumab²³.

Otra preocupación cuando se alcanzan niveles muy bajos de colesterol-LDL es el potencial para el deterioro de la función cognitiva. El estudio EBBINGHAUS, un subestudio del FOURIER, evaluó este aspecto. La mediana de seguimiento fue de 19 meses. No se encontró diferencia en varios índices de evaluación cognitiva (incluyendo el índice de función ejecutiva, memoria de trabajo, memoria episódica y velocidad psicomotriz) entre el grupo de evolocumab comparado con placebo²⁵.

Los inhibidores de la PCSK9 se recomiendan en ciertos grupos en particular. Estos incluyen: a) pacientes con ECV en muy alto riesgo o alto riesgo cuyo colesterol-LDL no alcanza la meta (< 55 mg/dl o < 70 mg/dl con dosis máxima de estatina); b) pacientes con hipercolesterolemia familiar que no alcanzan

la meta de colesterol-LDL; c) pacientes intolerantes a estatinas que tienen ECV o un nivel de colesterol-LDL \geq 190 mg/dl⁶.

¿CUÁL ES LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL INCLISIRÁN?

El inclisirán es un ARN pequeño de interferencia (siRNA) que inhibe la síntesis hepática de la PCSK9, lo que genera una reducción sostenida de los niveles de colesterol-LDL^{7,22}. El inclisirán actúa selectivamente en el hígado, ya que está conjugado con la *N*-acetilgalactosamina triantenaria (GalNAc), una molécula dirigida específicamente a los hepatocitos^{7,22}. A su entrada en los hepatocitos por captura endosomal, la GalNAc es escindida y degradada. El inclisirán se libera al citoplasma y se une al complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), una proteína que reconoce y corta al ARN mensajero blanco en dirección de cadenas sentido y antisentido. La cadena antisentido del inclisirán dirige el RISC para unir el ARN mensajero de PCSK9, resultando en una reducción en la producción de la PCSK9. Como consecuencia, ocurre un aumento en el reciclaje del LDLR a la superficie del hepatocito y un aumento en la depuración de colesterol-LDL circulante (Fig. 4). Este novedoso mecanismo logra una inhibición sostenida por seis meses, lo que representa una ventaja frente a los inhibidores de la PCSK9, que se administran cada 2-4 semanas⁷.

La serie de estudios ORION 1, 3 y 4 han demostrado que el inclisirán en monoterapia reduce los niveles de colesterol-LDL en un 50% (Tabla 7). Esto en diversos contextos clínicos (hipercolesterolemia familiar heterocigótica, ASCVD y alto riesgo de ASCVD²⁴).

La seguridad del inclisirán se ha demostrado en el análisis conjunto de los datos de los estudios de fase III, ORION-9, ORION-10 y ORION-11, donde se observó buena tolerancia después de 18 meses de tratamiento en un total de 3,660 pacientes²². El evento adverso más frecuente fue el dolor en la zona de inyección de intensidad leve (2-3%). El desarrollo de anticuerpos contra inclisirán es poco frecuente y no se asoció a interrupción del tratamiento en los ensayos ORION²⁶.

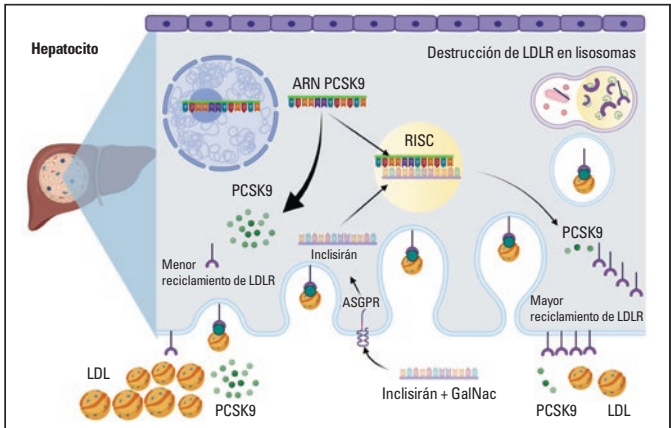


Figura 4. Mecanismo de acción del inclisiran. El inclisiran, unido al GalNac, se une específicamente al hepatocito a través del ASGPR. En el citoplasma, el inclisiran, con el ARNm de la PCSK9, se une al RISC, que lleva a la degradación del ARNm de la PCSK9. Esto disminuye la concentración de la PCSK9, generando un mayor reciclamiento del LDLR. Esto permite un mayor aclaramiento de partículas LDL y disminución en la concentración de colesterol-LDL (figura original cortesía de Daniel Elias López). ARNm: ácido ribonucleico mensajero; ASGPR: receptores asialoglucoproteína; GalNac: N-acetil-galactosamina; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LDLR: receptor de LDL; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina-kexina 9; RISC: complejo de silenciamiento inducido por ARN.

Un análisis del estudio ORION 8 (nivel basal de colesterol-LDL 112 mg/dl) (que incluye a los estudios ORION 3, 9, 10 y 11)²⁴, con una exposición máxima de 6.8 años mostró que la proporción de pacientes con ASCVD o pacientes con un factor de riesgo equivalente a ASCVD que alcanzaron las metas < 100 mg/dl fue el 74%. Pero cuando se utilizan metas más estrictas de < 55 mg/dl y < 70 mg/dl, la proporción de pacientes que alcanzan estos niveles fue del 47 y 66% respectivamente. Cuando se compara esto con los resultados de FOURIER -OLE (colesterol-LDL basal 90 mg/dl) con una exposición máxima de 8.4 años, el 87% de pacientes alcanzaron un nivel de colesterol-LDL < 70 mg/dl y el 80% alcanzaron un colesterol-LDL < 55 mg/dl. Actualmente no existe un estudio cara a cara de los dos grupos de fármacos que reducen los niveles de PCSK9 (faltan aún los resultados del estudio ORION

4 de desenlaces cardiovasculares con inclisirán). Sin embargo, este análisis sugiere que la exposición a largo plazo de estos fármacos es seguro y, además, se mostró una menor incidencia de eventos cardiovasculares emergentes en los brazos de evolocumab e inclisirán respectivamente. Este beneficio se acumula por tiempo de exposición²⁷.

¿CUÁL ES LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE ÁCIDO BEMPEDOICO?

El ácido bempedoico es una pequeña molécula inhibidor de la ATP citrato liasa, una enzima que actúa río arriba de la HMG-CoA reductasa en la vía de biosíntesis del colesterol (Fig. 1)^{6,8}. El ácido bempedoico es un profármaco que se activa en las células hepáticas y en menor proporción en las células renales, a través de la enzima acil CoA sintetasa-1 de cadenas muy largas que no se expresa en tejido muscular, por lo que el riesgo de presentar efecto tóxico a nivel muscular es muy bajo^{7,14}. Por lo tanto, a pesar de que actúa en la misma vía que las estatinas, su falta de metabolismo en el tejido muscular previene los efectos adversos musculares presentados con las estatinas.

El ensayo CLEAR (*Cholesterol Lowering via Bempedoic, an ACL-Inhibiting Regimen*) Harmony asignó aleatoriamente a 2,230 pacientes en tratamiento con estatinas con la dosis máxima tolerada a recibir ácido bempedoico o placebo, y mostró una reducción del colesterol-LDL del 16.1 al 20% en la semana 12 de tratamiento²⁸. La incidencia de eventos adversos graves en ambos grupos fue similar, pero la incidencia de gota fue mayor en el grupo de ácido bempedoico que en el grupo placebo (1.2 vs. 0.3%).

El estudio CLEAR Wisdom, de fase III, comparó la eficacia del ácido bempedoico con placebo en 779 pacientes con alto riesgo cardiovascular que recibían terapia hipolipemiente a la dosis máxima tolerada, observando una reducción del 17.4% de los niveles de colesterol-LDL y el 13% del colesterol no vinculado a lipoproteínas de alta densidad (colesterol-no HDL) en los pacientes tratados con ácido bempedoico²⁹.

Por último, el estudio CLEAR Outcomes incluyó casi 14,000 pacientes con intolerancia a las estatinas y con riesgo cardiovascular elevado. La reducción del colesterol-LDL fue del 21% en el grupo de ácido bempedoico que mostró una reducción del riesgo relativo para el (compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, evento cerebrovascular isquémico no fatal o revascularización coronaria) del 13%. Estos beneficios se observaron también en el subgrupo de pacientes con diabetes (45%) en los que el tratamiento no afectó el metabolismo de la glucosa³⁰. Se observó mayor incidencia de gota y coleditiasis en el grupo tratado con ácido bempedoico que con placebo (3.1 vs. 2.1% y 2.2 vs. 1.2%, respectivamente)³⁰.

Actualmente, se recomienda utilizar ácido bempedoico en pacientes con ASCVD e hipercolesterolemia familiar heterocigota para reducir los niveles de colesterol-LDL. También existe una combinación de ácido bempedoico con ezetimiba que puede combinarse con estatinas en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota o ASCVD. Otras sociedades recomiendan utilizar el ácido bempedoico en personas con enfermedad coronaria, con dosis máxima tolerada de estatina, con colesterol-LDL > 70 mg/dl, para quienes es insuficiente o no tolerado el uso de ezetimiba o inhibidores de la PCSK9^{31,32}.

¿CUÁL ES LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS FIBRATOS?

Los derivados del ácido fibríco (fibratos) representan la opción terapéutica más utilizada para controlar los niveles de triglicéridos (TG) e incluyen: clofibrato, gemfibrozilo, fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato y pemafibrato³³. Los fibratos reducen los niveles de TG al activar el receptor alfa del proliferador de peroxisomas (PPAR α). Esto estimula la oxidación de ácidos grasos al aumentar la síntesis de la lipasa lipoproteica y reducir la expresión de su inhibidor natural, la apolipoproteína (apo) C-III. Debido a que también existe un aumento de la expresión de la apo A-I y A-II se observa frecuentemente un aumento en los niveles de colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad (colesterol-HDL)⁷.

En general, los fibratos reducen las concentraciones de TG en aproximadamente un 50% y de colesterol-LDL en un 20%, mientras que aumentan el colesterol-HDL hasta en un 20%³³.

El papel de los fibratos en la prevención cardiovascular sigue siendo objeto de debate, debido a que los resultados de los estudios realizados no han sido concluyentes³³. En estudios con análisis *post hoc* (p. ej., *Helsinki Heart Study*, VAHIT, BIP, FIELD, ACCORD) o metaanálisis sugieren una reducción de los eventos cardiovasculares mayores en el subgrupo de pacientes con TG altos y colesterol-HDL bajo (dislipidemia aterogénica) tratados con fibratos. Sin embargo, en las poblaciones totales no se ha mostrado una disminución de los desenlaces primarios con el uso de fibratos³⁴. Además, en algunos estudios hubo brazo de combinación de estatina con fibrato que dificulta disecar el beneficio del fibrato independiente de la estatina. Un estudio reciente, que valoró la seguridad y eficacia de un nuevo fibrato, pema fibrato (modulador del receptor de PPAR α altamente selectivo) no logró demostrar una reducción en los eventos de ECV en personas de alto riesgo CV⁷. Se especula que una de las potenciales explicaciones de la falta de eficacia de pema fibrato sobre los desenlaces cardiovasculares se debe a que, al final del estudio, los pacientes tuvieron elevación en los niveles de colesterol-LDL, colesterol-no HDL y apoB.

Por otra parte, los estudios FIELD y ACCORD EYE, en los que se valoró el fenofibrato tanto en monoterapia como en combinación con simvastatina, demostró un impacto favorable en la progresión de la retinopatía diabética independientemente de la reducción de los TG⁷. Actualmente algunas guías recomiendan el uso de fenofibrato para reducir el riesgo de progresión de la retinopatía no proliferativa. Existe también evidencia del beneficio de fenofibrato en pacientes con hipertrigliceridemia con enfermedad renal crónica (principalmente en DM2), en particular en reducción de albuminuria. Los eventos adversos reportados con fibratos incluyen efectos gastrointestinales, erupciones cutáneas, miopatía y elevación de las enzimas hepáticas³⁴.

Los fibratos pueden combinarse con estatinas para tratar a pacientes con hiperlipidemia mixta³⁵⁻³⁷. Sin embargo, el gemfibrozilo puede aumentar el riesgo de miopatía en pacientes

que toman simvastatina, aumentando sus concentraciones plasmáticas³⁶. Un estudio reportó 29 casos de rabiomíolisis debido al uso concomitante de gemfibrozilo con lovastatina, simvastatina y atorvastatina³⁸. Por ese motivo, se recomienda precaución en pacientes que reciben esta combinación³⁹⁻⁴². La combinación de fenofibrato o bezafibrato con una estatina se considera más segura⁴¹⁻⁴⁴. En todos los casos se debe medir creatinina sérica y función renal antes y durante el uso simultáneo de estatina y fibrato.

Las contraindicaciones del uso de fibratos incluyen a pacientes con enfermedad renal crónica (tasa de filtrado glomerular < 30 ml/min/1.73 m²), litiasis vesicular activa y enfermedad hepática avanzada.

Los fibratos pueden ser considerados para reducir el riesgo residual en pacientes con dislipidemia aterogénica e hipertrigliceridemia. Las guías actuales recomiendan el uso de estatinas como primera opción en personas con hipertrigliceridemia (TG > 200 mg/dl) y alto riesgo cardiovascular y se considera agregar un fibrato o etilo de icosapento si la hipertrigliceridemia persiste. También se considera agregar fibratos en pacientes con TG > 500 mg/dl para disminuir el riesgo de pancreatitis⁶.

¿CUÁL ES LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3?

El uso de ácidos grasos omega 3 tiene como principal objetivo la disminución de los TG y el colesterol contenido en las partículas ricas en TG (colesterol remanente)⁷. Sus efectos benéficos incluyen la disminución de la producción y aumento del catabolismo de las lipoproteínas de muy baja densidad y quilomicrones, efectos vasodilatadores (reduce presión arterial), disminución de la agregación plaquetaria y menor inflamación⁴⁵.

Los principales ácidos grasos omega 3 evaluados en estudios de investigación y utilizados en la práctica clínica son el ácido eicosapentaenoico (EPA) y su versión altamente purificada etilo de icosapento, y el ácido docosahexaenoico (DHA)⁴⁶. Dependiendo de su formulación, los ácidos grasos omega 3 reducen los TG (20-30%) en dosis de 4 g/día⁷.

Son varios los estudios realizados con distintas combinaciones de EPA, DHA, EPA + DHA y etilo de icosapento combinado con estatinas y comparado con placebo en pacientes en diferentes condiciones de riesgo cardiovascular con resultados discordantes⁶.

En el ensayo JELIS (*Japan EPA Lipid Intervention Study*) participaron 18,645 individuos que fueron asignados a recibir estatina + 1,800 mg diarios de EPA vs. estatina + placebo. Se mostró una reducción del 19% en eventos coronarios en el grupo de EPA⁴⁷.

El estudio STRENGTH evaluó el beneficio de la combinación de EPA + DHA en una formulación con ácido carboxílico comparado con placebo en pacientes con dislipidemia (TG 180-500 mg/dl y colesterol-HDL bajo) y alto riesgo cardiovascular. El estudio fue terminado antes por falta de beneficio. El número de eventos cardiovasculares fue similar entre grupos. La formulación omega 3 con ácido carboxílico se asoció a mayores eventos de fibrilación auricular⁴⁸.

Por otra parte, en el estudio REDUCE-IT se incluyeron más de 8,000 pacientes con ECV establecida o diabetes con un factor de riesgo adicional, tratados con etilo de icosapento 4 gramos al día o placebo, y se demostró una reducción del 25% de los eventos cardiovasculares⁴⁹.

Esta disparidad de resultados podría ser debida al tipo de omega 3 administrado, a la dosis administrada, al comparador y a la población de pacientes estudiada³¹.

La prescripción de omega 3 ha sido aprobada para reducir los niveles elevados de TG y, desde 2019, el etilo de icosapento es el único omega 3 aprobado para reducir eventos cardiovasculares en pacientes con ASCVD establecida o aquellos con diabetes y al menos dos factores de riesgo⁶.

¿CUÁL ES LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE COMBINAR LAS TERAPIAS HIPOLIPEMIANTES EN EL MANEJO DE LAS DISLIPIDEMIAS?

A pesar de los beneficios de terapias con estatinas, muchos pacientes en alto riesgo no alcanzan las metas de

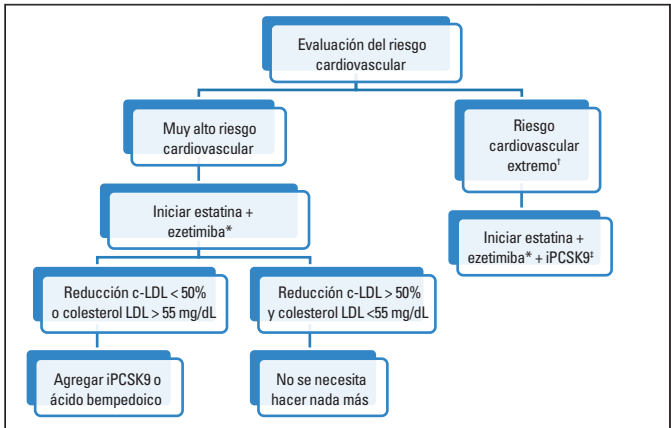


Figura 5. Terapia hipolipemiante combinada como estrategia de primera línea en pacientes con alto riesgo cardiovascular (adaptada de Ray et al., 2022⁵⁰). colesterol-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; iPCSK9: inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina-kexina 9.

*En pacientes intolerantes a estatinas considerar ezetimiba + ácido bempedoico o iPCSK9.

[†]Riesgo cardiovascular extremo. Después de un síndrome coronario agudo + historia de otro evento vascular/arterial periférico/enfermedad polivascular/enfermedad coronaria multivaso/hipercolesterolemia familiar.

[‡]Anticuerpo monoclonal contra PCSK9 o inclisiran.

colesterol-LDL. La razón de desarrollar una combinación fija de fármacos es mejorar la potencia hipolipemiante, minimizando la incidencia de efectos secundarios adversos (Fig. 5)³⁷.

Las estatinas en monoterapia pueden limitarse por intolerancia a dosis altas o incapacidad de no alcanzar metas personalizadas de colesterol LDL (y de no-HDL) en personas. La adición de ezetimiba a las estatinas puede proporcionar una estrategia adecuada para alcanzar el objetivo de colesterol-LDL. Recordar que cuando se duplica la dosis de cualquier estatina solo se logra una reducción adicional de colesterol LDL del 6% y se corre mayor riesgo de efectos adversos musculares³⁷. En el estudio IMPROVE-IT, la ezetimiba agregada a simvastatina redujo los niveles de colesterol-LDL en un 24% adicional en comparación con la monoterapia con simvastatina^{37,51}.

Otra de las combinaciones estudiadas es la de ácido bempedoico y ezetimiba. Un estudio de fase II con pacientes con DM2 e hipercolesterolemia, no tratados con estatinas, demostró que, tras 12 semanas de tratamiento, la combinación fija de ácido bempedoico/ezetimiba vs. ezetimiba monoterapia redujo el colesterol LDL en un 38.8% vs. 19.2% respectivamente^{51,52}.

Fibratos y omega 3 agregados a estatinas pueden reducir los TG, aumentar el colesterol-HDL y reducir el colesterol-no HDL más que el uso de estatinas en monoterapia. Sin embargo, conviene vigilar las transaminasas, la CP y evitar la combinación de gemfibrozilo con estatina. El conocimiento sobre efectos adversos potenciales e interacciones medicamentosas es esencial para el uso correcto de estas combinaciones.

En conclusión, el avance en terapias que reducen el colesterol-LDL permite alcanzar las metas en personas en alto y muy alto riesgo cardiovascular, sin limitarse por el tipo de fármaco. De hecho, el enfoque es reducir el colesterol-LDL independientemente de los fármacos utilizados.

Actualmente, se recomienda el uso de terapia hipolipemiente en combinación como primer línea de tratamiento en pacientes con muy alto riesgo o riesgo extremo cardiovascular. Figura 5 se muestra un posible algoritmo de manejo.

¿CUÁLES SON LAS MEJORES ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS?

El bajo apego al tratamiento hipolipemiente es una de las principales barreras para que los pacientes alcancen las metas terapéuticas. Se calcula que entre el 30 y el 50% de los pacientes suspenden el tratamiento a los pocos meses de iniciarlo. Además, los que lo llevan por tiempo prolongado solo toman el 85% de la dosis. La causa más común de la falta de apego incluyen mialgias, efecto nocebo, costo, esquemas complejos y que las dislipidemias son una enfermedad asintomática, hasta que ocurre un evento cardiovascular o de pancreatitis⁵³. Establecer metas terapéuticas, además de

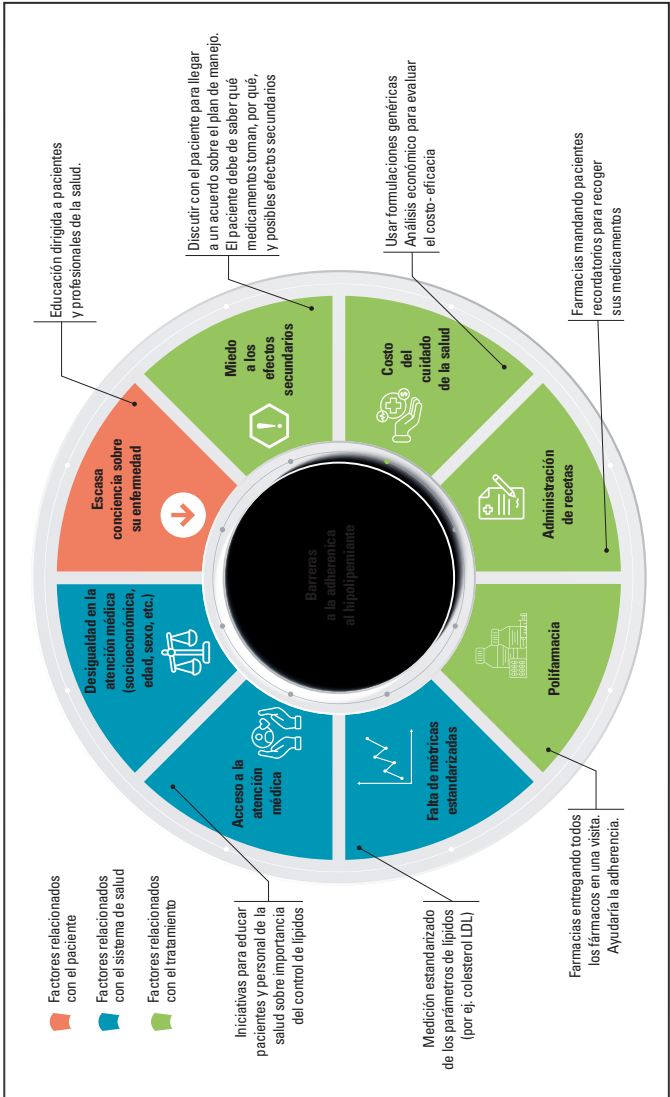


Figura 6. Barreras a la adherencia a terapia hipolipemiante y estrategias para mejorarla (adaptada de Desai et al., 2023⁵⁵).

relacionarlas con una disminución del riesgo de presentar ECV, ayuda al paciente en la adherencia al tratamiento¹⁴.

Existe consenso en que una forma eficaz de mejorar la adherencia al tratamiento es la simplificación de la terapia (es decir, la reducción del número de comprimidos que se deben tomar diariamente)²¹. La terapia combinada de dosis fija mejora la adherencia al tratamiento (44%), lo que repercute positivamente en el control de los factores de riesgo cardiovascular⁶.

Un estudio retrospectivo de beneficiarios de Medicare con infarto de miocardio demostró que la intolerancia a estatinas se asoció con una tasa del 36% para infarto de miocardio recurrente y un 43% de eventos coronarios comparado con pacientes adherentes a las estatinas (el seguimiento fue de seis años)⁵⁵. La figura 6 muestra algunos factores relacionados con la no adherencia a terapia hipolipemiante y estrategias para superarlas⁵⁵.

La creación de un equipo multidisciplinario de trabajo para la atención de los pacientes con dislipidemia facilita alcanzar las metas de tratamiento y podría facilitar mayor persistencia al tratamiento. Este debería incluir un médico, un nutriólogo y algún otro profesional de la salud (enfermera o trabajadora social) que coordine la educación de los pacientes y la realización de estudios familiares⁵⁴. También puede ser de utilidad el apoyo familiar en el tratamiento, ya que su integración facilitará que el paciente se apegue a la dieta y realice ejercicio^{54,55}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wright J, Subramanian S. Therapy for hyperlipidemia. *Med Clin N Am.* 2024;108:881-94.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-81.
3. Hartz J. Low LDL-C: is it all good news? *Curr Atheroscler Rep.* 2024;26(12):673-81.
4. Superko HR, Momary KM, Li Y. Statins personalized. *Med Clin N Am.* 2012;96:123-39.
5. Newman CB, Blaha MJ, Boord JB, Cariou B, Chait A, Fein HG, et al. Lipid management in patients with endocrine disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12):dgaa674.

6. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205.
7. Ferraro RA, Leucker T, Martin SS, Banach M, Jones SR, Toth PP. Contemporary management of dyslipidemia. *Drugs*. 2022;82(5):559-76.
8. Chait A, Eckel RH, Vrablik M, Zambon A. Lipid-lowering in diabetes: An update. *Atherosclerosis*. 2024;394:117313.
9. Newman CB. Safety of statins and nonstatins for treatment of dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2022;51:655-79.
10. Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, Sanchez RJ, Baccara-Dinet MT, Chibedi-De-Roche D, et al. The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): Revision for Clinical Use, Content Validation, and Inter-rater Reliability. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(2):179-86.
11. Rosenson RS, Baker S, Banach M, Borow KM, Braun LT, Bruckert E, et al. Optimizing cholesterol treatment in patients with muscle complaints. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(10):1290-301.
12. Warden BA, Guyton JR, Kovacs AC, Durham JA, Jones LK, Dixon DL, et al. Assessment and management of statin-associated muscle symptoms (SAMS): A clinical perspective from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2023;17(1):19-39.
13. Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556-64.
14. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Effects of statin therapy on diagnoses of new-onset diabetes and worsening glycaemia in large-scale randomised blinded statin trials: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(5):306-19.
15. Pandor A, Ara RM, Tumor I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med*. 2009;265:568-80.
16. Chilbert MR, VanDuyn D, Salah S, Clark CM, Ma Q. Combination therapy of ezetimibe and rosuvastatin for dyslipidemia: current insights. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:2177-86.
17. Jun JE, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY, Hwang YC. Combination of low- or moderate-intensity statin and ezetimibe vs. high-intensity statin monotherapy on primary prevention of cardiovascular disease and all-cause death: a propensity-matched nationwide cohort study. *Eur J Prevent Cardiol*. 2024;31:1205-13.
18. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J, et al.; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018;137(15):1571-82.
19. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al.; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2181-92.
20. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, Yokote K, Harada K, Katayama Y, et al. Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTPIA 75): a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2019;140(12):992-1003.

21. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 140(11):e596-e646.
22. Brandts J, Ray KK. Novel and future lipid-modulating therapies for the prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(9):600-16.
23. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22.
24. Gaba P, O'Donoghue ML, Park JG, Wiviott SD, Atar D, Kuder JF, I et al. Association between achieved low-density lipoprotein cholesterol levels and long-term cardiovascular and safety outcomes: an analysis of FOURIER-OLE. *Circulation*. 2023;147(16):1192-203.
25. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C; EBBINGHAUS Investigators. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377(7):633-43.
26. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros M, Koenig W, et al.; ORION Phase III Investigators. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(9):1182-93.
27. Tokgözoğlu L, Norata GD. ORION-8: one step closer to understanding the safety and efficacy of inclisiran. *Cardiovasc Res*. 2024;120(12):1365-6.
28. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al.; CLEAR Harmony Trial. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1022-32.
29. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of bempedoic acid vs. placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR wisdom randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(18):1780-88.
30. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al.; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med*. 2023;388(15):1353-64.
31. Writing Committee Members; Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2023 ;82(9):833-955.
32. Michaeli DT, Michaeli JC, Albers S, Boch T, Michaeli T. Established and emerging lipid-lowering drugs for primary and secondary cardiovascular prevention. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023;23(5):477-95.
33. Agouridis AP, Rizos CV, Elisaf MS, Filippatos TD. Does combination therapy with statins and fibrates prevent cardiovascular disease in diabetic patients with atherogenic mixed dyslipidemia? *Rev Diabet Stud*. 2013;10(2-3):171-90.
34. Moutzouri E, Kei A, Elisaf MS, Millionis HJ. Management of dyslipidemias with fibrates, alone and in combination with statins: role of delayed-release fenofibrate acid. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:525-39.
35. Zambón D, Ros E, Rodríguez-Villar C, Laguna JC, Vázquez M, Sanllehy C, et al. Randomized crossover study of gemfibrozil versus lovastatin in familial combined hyperlipidemia: additive effects of combination treatment on lipid regulation. *Metabolism*. 1999;48(1):47-54.

36. Backman JT, Kyrklund C, Kivistö KT, Wang JS, Neuvonen PJ. Plasma concentrations of active simvastatin acid are increased by gemfibrozil. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68(2):122-9.
37. Ferri N, Ruscica M, Santos RD, Corsini A. Fixed combination for the treatment of dyslipidaemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2023;25(10):691-99.
38. Varma MV, Lin J, Bi YA, Kimoto E, Rodrigues AD. Quantitative rationalization of gemfibrozil drug interactions: consideration of transporters-enzyme interplay and the role of circulating metabolite gemfibrozil 1-O- β -glucuronide. *Drug Metab Dispos.* 2015;43(7):1108-18.
39. Shitara Y, Hirano M, Sato H, Sugiyama Y. Gemfibrozil and its glucuronide inhibit the organic anion transporting polypeptide 2 (OATP2/OATP1B1:SLC21A6)-mediated hepatic uptake and CYP2C8-mediated metabolism of cerivastatin: analysis of the mechanism of the clinically relevant drug-drug interaction between cerivastatin and gemfibrozil. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;311(1):228-36.
40. Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother.* 2001;35(7-8):908-17.
41. Lau TK, Leachman DR, Lufschanowski R. Severe rhabdomyolysis associated with the cerivastatin-gemfibrozil combination therapy: report of a case. *Tex Heart Inst J.* 2001;28(2):142-5.
42. Amend KL, Landon J, Thyagarajan V, Niemcryk S, McAfee A. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis with statin and fibrate use in an insured US population. *Ann Pharmacother.* 2011;45(10):1230-9.
43. Davidson MH. Statin/fibrate combination in patients with metabolic syndrome or diabetes: evaluating the risks of pharmacokinetic drug interactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5(1):145-56.
44. Settergren J, Eiermann B, Mannheimer B. Adherence to drug label recommendations for avoiding drug interactions causing statin-induced myopathy—a nationwide register study. *PLoS One.* 2013;8(8):e69545.
45. Harris W, Bulchandani D. Why do omega-3 fatty acids lower serum triglycerides? *Cur Opin Lipidol.* 2006;17:386-93.
46. Drouin G, Rioux V, Legrand P. The n-3 docosapentaenoic acid (DPA): A new player in the n-3 long chain polyunsaturated fatty acid family. *chain polyunsaturated fatty acid family.* *Biochimie;* 2019;159:36e48.
47. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al.; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet.* 2007;369(9567):1090-8.
48. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, D et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs. corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: The STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(22):2268-80.
49. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al.; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11-22.
50. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgözoğlu LS, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J.* 2022;43(8):830-3.
51. Katzmann JL, Sorio-Vilela F, Dornstauder E, Fraas U, Smieszek T, Zappacosta S, et al. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. *Clin Res Cardiol.* 2022;111(3):243-52.

52. Bays HE, Baum SJ, Brinton EA, Plutzky J, Hanselman JC, Teng R, et al. Effect of bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination vs. ezetimibe or placebo on low-density lipoprotein cholesterol in patients with type 2 diabetes and hypercholesterolemia not treated with statins. *Am J Prev Cardiol.* 2021;8:100278.
53. Sun L, Wolska A, Amar M, Zubirán R, Remaley AT. Approach to the patient with a suboptimal statin response causes and algorithm for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(9):2424-34.
54. Arellano O, Barquera S, Barriguete JA, Lara Esqueda A, López Ponce A, Rosas M. Protocolo clínico para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias [Internet]. CENAPRECE Secretaría de Salud; 2015. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/protocolo-clinico-para-el-diagnostico-y-tratamiento-de-las-dislipidemias>
55. Desai NR, Farbaniec M, Karalis DG. Nonadherence to lipid-lowering therapy and strategies to improve adherence in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Clin Cardiol.* 2023;46(1):13-21.

Terapias emergentes en dislipidemias

Alfredo Adolfo Reza-Albarrán, Rafael Zubirán, Daniel Elías López y Roopa Mehta

TERAPIAS QUE REDUCEN LOS NIVELES DE LIPOPROTEÍNA(A)

La lipoproteína(a) (Lp[a]) es un factor del riesgo cardiovascular independiente debido a que tiene efectos potencialmente proaterogénicos, protrombóticos y proinflamatorios¹. Consta de una lipoproteína que contiene apolipoproteína B (apoB), similar a la lipoproteína de baja densidad (LDL), y una apolipoproteína(a) (apo(a)) unida a apoB mediante un puente disulfuro^{2,3} (Fig. 1).

La apo(a) es una proteína codificada por el gen *LPA* y es homóloga al plasminógeno (PLG). Ambos, PLG y Lp(a), contienen *kringles*, que son dominios proteicos que se pliegan en bucles⁴. A diferencia del PLG, que contiene cinco dominios kringle (I-V), la Lp(a) carece de los kringles I a III y diez subtipos de kringle IV (KIV1 a KIV10), seguido por un dominio kringle V y una región de proteasa inactiva (Fig. 1)⁵.

Los niveles de la Lp(a) están genéticamente determinados por la expresión codominante de dos alelos del *LPA*⁴. En un individuo, el nivel de Lp(a) representa la suma de niveles contribuidos por cada alelo del *LPA*. Existen diferentes isoformas de Lp(a) determinados por el número de repeticiones del kringle IV 2 en apo(a). La mayoría de las personas tienen dos isoformas de Lp(a) detectables, cada una originada de un apo(a) de diferente tamaño. Así, cuando hay más isoformas

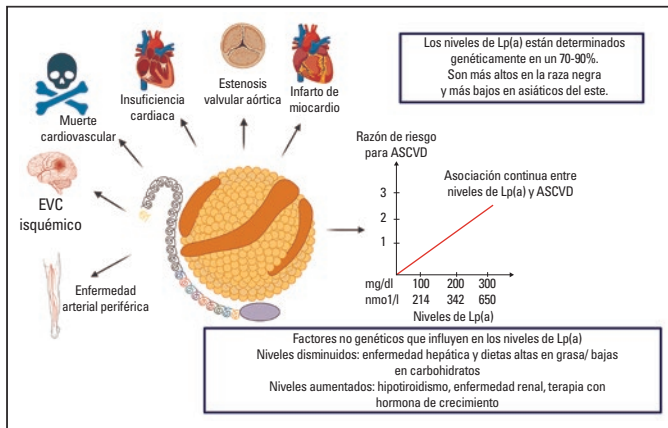


Figura 1. Factores que influyen en los niveles de Lp(a). Los niveles elevados de Lp(a) se asocian con distintos desenlaces cardiovasculares como se muestra y tiene un comportamiento lineal, según los datos de UK Biobank. (cortesía de Daniel Elías López). ASCVD: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; EVC: enfermedad vascular cerebral; Lp(a): lipoproteína(a).

pequeñas (contienen pocas repeticiones kringle IV 2), la concentración de Lp(a) es más alta.

Es importante considerar que los ensayos que miden Lp(a) en mg/dl pueden informar resultados idénticos en dos muestras diferentes, pero el número de partículas puede ser el doble en la muestra con apo(a) pequeña con respecto a la muestra que contiene apo(a) de mayor longitud. Se recomienda el uso de ensayos que no están afectados por el isoforma de la Lp(a).

Además, se prefiere las mediciones expresadas en nanomoles/litro que representen el valor preciso (ya que toma en cuenta la diferencia real existente en la masa molecular entre las isoformas pequeñas y grandes de Lp[a]) y evitar el uso de la fórmula que recomienda convertir el valor expresado en mg/dl a nmoles/litro multiplicando por 2.5, ya que dicha fórmula no toma en cuenta la variación mencionada en las diferentes isoformas de apo(a)⁶.

La evidencia actual muestra que existe una asociación lineal entre los niveles de Lp(a) y el riesgo de enfermedad

cardiovascular: entre más alta la Lp(a), mayor es el riesgo de eventos cardiovasculares⁷. Estudios genéticos (mendelianos) y epidemiológicos (observacionales) han demostrado una asociación entre los niveles de Lp(a) y el riesgo de distintos desenlaces cardiovasculares: infarto de miocardio, estenosis valvular aórtica, enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémica, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardiaca y muerte cardiovascular (Fig. 1)^{3,8,9}.

Las guías de la *American Heart Association* definen valores altos de Lp(a) a los superiores a 125 nmol/l, mientras que las guías de la Sociedad Europea de Aterosclerosis sugieren un punto de corte de Lp(a) menor a 30 mg/dl (o 75 nmol/l) para descartar riesgo cardiovascular atribuible a sus efectos y concentraciones mayores a 50 mg/dl (o 125 nmol/l) para confirmar riesgo cardiovascular alto atribuible a Lp(a)^{9,10}.

El consenso sobre la Lp(a) de la Sociedad Europea de Aterosclerosis recomienda realizar una medición de Lp(a) al menos una vez en la vida de cualquier adulto o en personas jóvenes con historia personal o familiar de enfermedad cardiovascular aterosclerosa prematura⁹. También se recomienda realizar escrutinio en cascada de la familia cuando se identifica a una persona con niveles elevados de Lp(a) para detectar potenciales casos no diagnosticados.

Se considera que esta lipoproteína contribuye al riesgo residual (el riesgo que quede después de controlar el colesterol vinculado a LDL [colesterol-LDL]). Se puede utilizar la Lp(a) para la reestratificación del riesgo cardiovascular en un individuo. Se deben considerar las concentraciones de Lp(a) en conjunto con los factores de riesgo cardiovascular presentes basales. En un ejemplo con la cohorte del *UK Biobank*, el riesgo global absoluto de enfermedad cardiovascular con valores de Lp(a) de 150 mg/dl es del 13.6% en personas con un riesgo basal del 5%. Sin embargo, con los mismos niveles de Lp(a), el riesgo global absoluto es del 68.1% en personas con un riesgo basal del 25%¹¹. Esto significa que si no se miden los niveles de Lp(a) se estará infraestimando considerablemente el riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular.

Las estatinas no disminuyen Lp(a) e incluso pueden elevar moderadamente sus niveles. De los fármacos actualmente disponibles, los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) evolocumab e inclisiran disminuyen los valores de Lp(a) aproximadamente un 20-25%¹². En una publicación reciente, usando análisis de aleatorización mendeliana se demostró que se necesita reducir alrededor de 65 mg/dl los niveles de Lp(a) para impactar el riesgo de enfermedad coronaria isquémica. En la prevención secundaria, para lograr una reducción de riesgo cardiovascular del 20 y 40%, se debería reducir la Lp(a) en 50 y 99 mg/dl, respectivamente, durante cinco años^{13,14}.

Se están realizando ensayos clínicos fase II y fase III para demostrar la eficacia y seguridad de la reducción de los niveles de Lp(a) mediante terapias basadas en dianas de ARN para reducción de la apo(a) en el hígado: oligonucleótidos antisentido (ASO, por sus siglas en inglés) y ARN de interferencia (siRNA, por sus siglas en inglés). Faltan estudios que demuestren eficacia en la reducción de eventos cardiovasculares.

El ASO pelacarsén es un oligonucleótido antisentido dirigido al ARN mensajero de apo(a) en los hepatocitos^{1,3}; este fármaco disminuye las concentraciones de Lp(a) aproximadamente un 80%. La dosis que se está valorando en el estudio fase III Lp(a)-HORIZON es de 80 mg administrado por vía subcutánea cada mes. El estudio tiene como desenlaces los eventos cardiovasculares y se espera que finalice en 2025. En su desarrollo farmacológico, los eventos adversos más comunes fueron reacciones en el sitio de la inyección¹⁵.

El olpasirán es un ARN pequeño de interferencia conjugado con GALNAc (dirigido a los hepatocitos) que degrada el ARN mensajero de la apo(a) en el citosol. El estudio fase III con desenlaces cardiovasculares OCEAN(a) evalúa la administración subcutánea cada 12 semanas y se espera que finalice en diciembre de 2026¹⁶. El fármaco logra disminuciones en las concentraciones de Lp(a) del 94% (75 mg cada 12 semanas), 98% (con 225 mg cada 12 semanas) y 97% (225 mg cada 24 semanas); las cifras de colesterol-LDL se reducen un 16-18% y las de apoB del 9 al 12% con este fármaco.

Otros agentes en fases más tempranas de desarrollo son los ARN pequeños de interferencia como el SLN360 (que logró disminuir la Lp(a) hasta un 98% después de una dosis única) y el lepodisiran, ambos de administración subcutánea, así como una molécula pequeña de administración oral llamada muvalaplin, que afecta la interacción de apo(a) con apoB-100 en un puente disulfuro, impidiendo así la formación de Lp(a). La administración diaria de este agente disminuyó un 63-65% las concentraciones de Lp(a) en un estudio pequeño de 14 días.

TERAPIAS QUE INHIBEN LA APOLIPOPROTEÍNA COLESTEROL-III Y ANGPTL3

La apolipoproteína (apo) C3 es un regulador del metabolismo de los triglicéridos y un marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular^{1,3}. Es un inhibidor de la lipasa lipoproteica, enzima que lleva a cabo la lipólisis de los triglicéridos en las lipoproteínas de muy baja densidad y en los quilomicrones (Fig. 2).

Un estudio de asociación de todo el genoma (GWAS) mostró que los portadores heterocigotos de una mutación nula en el gen *apoCIII* tenían niveles séricos de triglicéridos más bajos y disminución en aterosclerosis subclínica en comparación con los no portadores; las mutaciones con pérdida de función de *apoCIII* tienen una disminución del 40% en el riesgo cardiovascular³.

El volanesorsén es un oligonucleótido antisentido (ASO) dirigido al ARN mensajero de la *apoCIII*. En el estudio APPROACH se evaluaron pacientes con síndrome de quilomicronemia familiar (y niveles de triglicéridos plasmáticos mayores a 750 mg/dl); la administración de 300 mg/semana de volanesorsén llevó a una disminución promedio en los niveles de triglicéridos del 77%, mientras que en los que recibieron placebo se observó un aumento del 18%¹⁸. Fue llamativo que el 60% de los pacientes que recibieron volanesorsén tuvieron reacciones locales en el sitio de aplicación y el 45% tuvieron cifras de plaquetas menores a 100,000/microlitro.

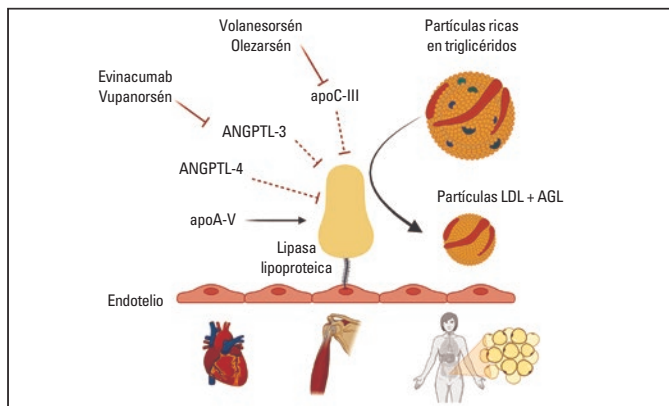


Figura 2. Blancos terapéuticos para lipasa lipoproteica. La lipasa proteica se encuentra en diferentes tejidos como corazón, músculo esquelético y tejido adiposo. Desde las lipoproteínas ricas en triglicéridos, la lipasa lipoproteica hidroliza ácidos grasos que son utilizados por estos órganos. Diversas proteínas regulan la actividad de la lipasa lipoproteica, las cuales son blanco terapéutico para reducir triglicéridos y el colesterol de las partículas ricas en triglicéridos (cortesía de Daniel Elías López). AGL: ácidos grasos libres; ANGPTL: proteína similar a angiopoyetina; apo: apolipoproteína; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

En el estudio multicéntrico COMPASS, realizado en pacientes con hipertrigliceridemia grave o síndrome de quilomicronemia familiar, también se observó una reducción notable en las concentraciones de triglicéridos (del 71.2%)¹⁹. En ese estudio hubo reacciones en el sitio de inyección en el 24% de los pacientes. La Federación de Alimentos y Medicamentos (FDA, siglas en inglés) en EE.UU. no aprobó su uso clínico, pero la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, siglas en inglés) sí lo hizo.

Se están realizando estudios clínicos con olezarsén, que ha demostrado disminuir el riesgo de pancreatitis aguda con respecto a placebo²⁰. En pacientes con hipertrigliceridemia moderada (150 a 500 mg/dl) y riesgo cardiovascular alto o con niveles de triglicéridos mayores a 500 mg/dl (independientemente del riesgo cardiovascular), el uso de olezarsén se asoció a una disminución del 53% en la cifra de triglicéridos

y disminuciones en los valores de apoB y colesterol no vinculado a lipoproteínas de alta densidad (HDL). La dosis usada fue 80 mg cada cuatro semanas vía subcutánea¹⁷; no hubo diferencias en las cifras de plaquetas con respecto al uso de un placebo. El perfil de seguridad de olezarsén parece mejor que el de volanesorsén (si bien no existen estudios de comparación frente a frente).

La proteína similar a la angiopoyetina tipo 3 (*ANGPTL3*) inhibe a la lipasa endotelial y a la lipasa lipoproteica, lo que causa un incremento en los lípidos séricos^{1,21}. La inhibición de la *ANGPTL3* es una diana terapéutica. La pérdida de función de la *ANGPTL3* se asocia a reducciones en triglicéridos, colesterol-LDL y colesterol-HDL y a disminución del riesgo coronario^{3,22}. El evinacumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe a la *ANGPTL3*¹. El estudio de fase III ELIPSE HoFH incluyó 65 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota que estaban recibiendo tratamiento hipolipemiante²³. Este estudio comparó el uso de 15 mg/kg de peso por vía intravenosa de evinacumab con el uso de un placebo durante 24 semanas. Los pacientes tratados con evinacumab tuvieron una reducción del colesterol-LDL del 47.1%, en comparación con un aumento del 1.9% en el grupo placebo (diferencia del 49%). También hubo reducciones en las concentraciones de triglicéridos y del colesterol-HDL; incluso en pacientes con variantes nula-nula del gen del receptor de LDL (*LDLR*) se observó una reducción en las concentraciones del colesterol-LDL del 43.4%, en comparación con un aumento del 16.2% en el grupo placebo.

TERAPIAS EMERGENTES EN INFLAMACIÓN

En el tratamiento individualizado de la enfermedad cardiovascular el enfoque principal ha sido en el riesgo asociado al colesterol, sin poner mucha atención en el papel de la inflamación. Ahora se reconoce que la inflamación es un factor crucial en el riesgo residual por la enfermedad aterosclerótica²⁴.

El avance en la comprensión de la vía inmunitaria innata ha abierto múltiples puntos de intervención terapéutica de

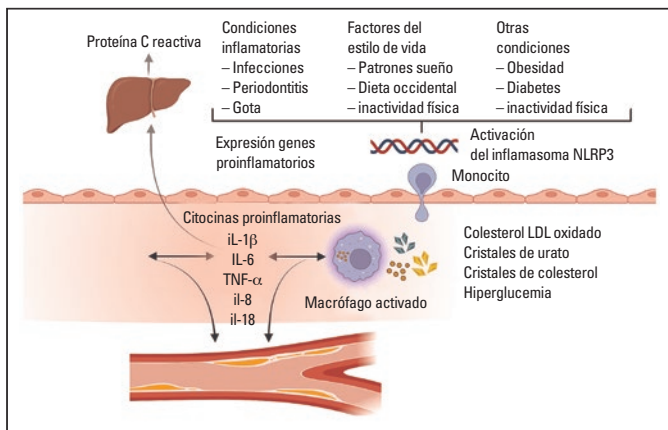


Figura 3. Mecanismos que unen varias enfermedades cardiometabólicas e inflamatorias crónicas con la inflamación crónica de bajo grado con el riesgo de desarrollar ASCVD (adaptada de Elias-López et al., 2024²⁵). ASCVD: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral.

gran relevancia. La activación del inflammasoma NLRP3 (receptor de oligomerización de nucleótidos con dominio de pirina), una vía canónica en esta respuesta inmunitaria, desencadena la producción de interleucina (IL) 1 β e IL-18. Estas citocinas, a su vez, aumentan la expresión de IL-6, lo que estimula la producción hepática de proteína C reactiva (PCR). Este proceso no solo genera biomarcadores útiles para detectar inflamación, sino que también señala posibles puntos de intervención mediante inmunoterapia. La figura 3 muestra los mecanismos que unen varias enfermedades y la inflamación de bajo grado con el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) (Fig. 3).

El primer estudio en demostrar el beneficio de tratar directamente un paso en esta cascada inflamatoria fue publicado en 2017 en el estudio CANTOS²⁶. Este ensayo de prevención secundaria incluyó 10,061 pacientes en tratamiento con estatina de alta intensidad, con «riesgo inflamatorio residual» (definido como PCR > 2 mg/l). El estudio asignó de manera

aleatoria el inhibidor de IL-1 β canakinumab a dosis de 150 o 300 mg subcutáneos cada tres meses y resultó en una reducción del 17% en eventos cardiovasculares adversos mayores en el brazo de canakinumab vs. placebo ($p = 0.0006$). El hallazgo más importante fue que la disminución de los desenlaces vasculares no se asoció con cambios significativos en los valores de colesterol-LDL, apoB, presión arterial, hemoglobina glucosilada ni triglicéridos. Además, la magnitud del beneficio observado en el estudio CANTOS se relacionó directamente con la magnitud de la reducción individual de los biomarcadores río abajo de IL-1 β , IL-6 y PCR²⁷. Por ejemplo, aquellos sujetos que mostraron una reducción de IL-6 mayor a la mediana, tras una sola dosis de canakinumab, se observó una reducción del 36% en MACE durante el seguimiento de cinco años. Por el contrario, aquellos que no presentaron este cambio no se beneficiaron del tratamiento antiinflamatorio. Esta respuesta sugiere que el tratamiento inmunológico contra IL-1 β funciona mejor (reducción en riesgo cardiovascular) en aquellas personas que muestran una respuesta en la vía inflamatoria (vía IL-1–IL-6–PCR). En cuanto a los efectos adversos, el canakinumab se asoció con un pequeño pero significativo aumento en infecciones fatales no oportunistas. La mortalidad general observada en el estudio CANTOS fue neutral (*hazard ratio* [HR]: 0.94; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.83-1.06; $p = 0.31$). Este medicamento no ha sido liberado al público para su uso en la enfermedad cardiovascular debido a que en el estudio CANTOS la inhibición crónica de IL-1 β produjo una reducción dosis dependiente en la incidencia de cáncer de pulmón de casi el 70%²⁸. Esta observación ha llevado a que el desarrollo de canakinumab ahora se centre exclusivamente en oncología.

Sin embargo, no todas las vías ni todos los agentes antiinflamatorios han demostrado ser relevantes para la protección vascular. Por ejemplo, los agentes antiinflamatorios no esteroideos y otros fármacos no han mostrado beneficios cardiovasculares claros²⁴. Por ejemplo, el uso de metotrexato en baja dosis en el ensayo de Reducción de la Inflamación Cardiovascular (CIRT) entre 4,786 pacientes con infarto de

miocardio previo o enfermedad coronaria multivaso con diabetes o síndrome metabólico no mostró beneficios en la reducción de los eventos cardiovasculares²⁹. En este estudio, no hubo reducción en los niveles de IL-1 β , IL-6 y PCR. Se refuerza la hipótesis que es necesario enfocar el tratamiento en un efecto en la vía IL-1–IL-6–PCR para obtener beneficios cardiovasculares.

Otros fármacos con la diana terapéutica de IL-6 han sido estudiados en la enfermedad cardiovascular. El tocilizumab, un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se dirige al receptor de IL-6, ha demostrado su eficacia y seguridad en varios ensayos clínicos. Está aprobado para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, como la arteritis de células gigantes y la artritis reumatoide, y se ha considerado su uso en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular. Recientemente, el ensayo ASSAIL-MI, fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo³⁰, mostró un mayor índice de rescate miocárdico en el grupo de tocilizumab en comparación con el placebo. Además, la obstrucción microvascular fue menos extensa en el grupo de tocilizumab, aunque no se observó una diferencia significativa en el tamaño final del infarto. Un nuevo fármaco, ziltivekimab, un anticuerpo monoclonal totalmente humano dirigido contra el ligando de IL-6, ha mostrado seguridad y eficacia en la reducción de biomarcadores de inflamación y trombosis en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular. En el ensayo RESCUE³¹ el ziltivekimab redujo la PCR de manera dependiente de la dosis, en un rango del 77 al 93%, así como otros marcadores inflamatorios en pacientes con enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica (ERC)³². Actualmente, el ensayo ZEUS comparará ziltivekimab con placebo en 6,200 pacientes asignados aleatoriamente con ERC en estadios 3-4 o enfermedad cardiovascular y con niveles elevados de PCR (> 2 mg/l), para evaluar formalmente si la reducción de IL-6 disminuye la incidencia de eventos cardiovasculares. Un objetivo secundario importante es determinar si la inhibición crónica de IL-6 disminuye la progresión de la enfermedad renal. (NCT05021835).

Más recientemente, los estudios COLCOT y LoDoCo2, evaluando el uso de colchicina, han confirmado la hipótesis inflamatoria^{33,34}. Existen varios mecanismos por los que la colchicina ejerce sus efectos antiinflamatorios; entre ellos, la colchicina es un inhibidor de los microtúbulos, lo que podría interferir en la formación del inflamasoma NLRP3, reduciendo indirectamente los niveles de IL-6 y PCR.

En el estudio COLCOT se incluyeron 4,745 pacientes con infarto de miocardio que fueron asignados a colchicina 0.5 mg al día por vía oral o placebo. Los MACE se redujeron en un 23% (HR: 0.77; IC95%: 0.61-0.96) en el brazo de colchicina. De manera similar, en el estudio LoDoCo2, que incluyó 4,522 pacientes con aterosclerosis estable, la asignación a colchicina redujo los eventos cardiovasculares futuros en un 31% (HR: 0.69; IC95%: 0.57-0.83).

Es probable que la colchicina se convierta en un medicamento importante para los clínicos y en una terapia común para combatir el riesgo inflamatorio residual. En primer lugar, la colchicina es un agente genérico, ampliamente disponible y económico. En segundo lugar, la magnitud del beneficio es considerable; en un metaanálisis reciente, la administración de colchicina 0.5 mg diarios por vía oral comparado con placebo resultó en una reducción del 32% en MACE o necesidad de revascularización urgente (HR: 0.68; IC95%: 0.54-0.81) cuando se administró junto con terapia de estatinas de alta intensidad, el beneficio fue mayor que el observado con cualquier terapia hipolipemiante adicional³⁵.

El uso de colchicina estará algo limitado por la intolerancia gastrointestinal. Como agente excretado por vía renal, debe usarse con precaución en individuos con enfermedad renal crónica de moderada a grave. Además, el metabolismo de la colchicina puede verse afectado negativamente por ketocozazol, claritromicina y eritromicina. En el COLCOT la neumonía fue infrecuente, pero se presentó el doble de veces en el grupo de colchicina en comparación con el grupo placebo. Ensayos en curso determinarán si la colchicina se convertirá en la primera terapia antiinflamatoria en ingresar formalmente en las guías clínicas³⁶.

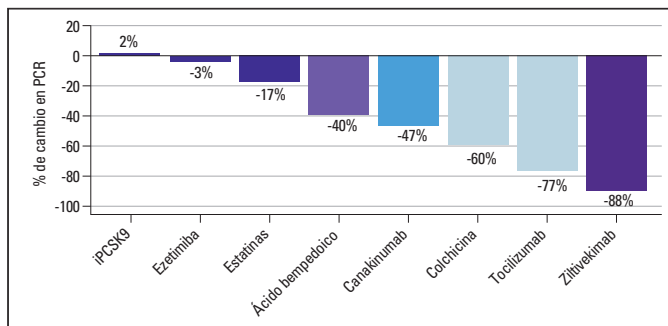


Figura 4. Cambio porcentual en los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad por diferentes fármacos (adaptada de Zubirán et al., 2024²⁴).

La definición de riesgo inflamatorio residual sigue basándose únicamente en los niveles de PCR (como marcador indirecto de la vía IL-1 β -IL-6-PCR). Ahora está claro que el tratamiento que logra reducir la PCR a < 2 mg/l resulta en una reducción relativa del riesgo (RRR) para eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), como se muestra en la figura 4. No obstante, existen discrepancias en el potencial de reducción de PCR y RRR entre diferentes fármacos, como se observa en la figura 5. Parece que un fenotipo inflamatorio residual, independientemente del nivel de colesterol-LDL, confiere un mayor riesgo de MACE³⁷. La hipótesis de que otros biomarcadores puedan ayudar en la toma de decisiones clínicas se basa en la evidencia de que la incorporación de IL-6 como medida de respuesta al tratamiento podría desempeñar un papel en la personalización de la inmunoterapia para reducir el riesgo residual.

En conjunto, los resultados de los ensayos CANTOS, COLCOT y LoDoCo2 desafían nuestras suposiciones sobre la selección del mejor tratamiento para pacientes con enfermedad aterosclerótica conocida. Una necesidad esencial es la identificación temprana de los pacientes que más se beneficiarían de un tratamiento específico. Esto se demostró claramente en el estudio CANTOS, en el cual los pacientes que no mostraron una

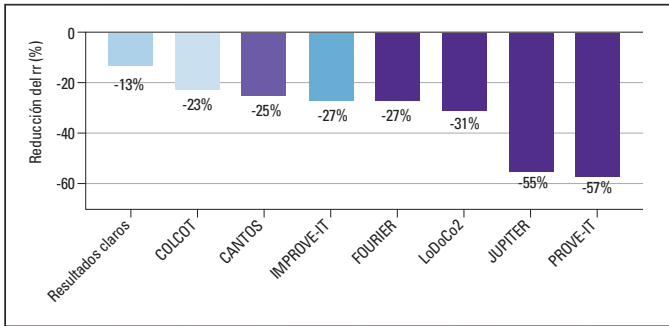


Figura 5. Reducción del riesgo relativo en pacientes que alcanzaron proteína C reactiva de alta sensibilidad < 2 mg/l (adaptada de Zubirán et al., 2024²⁴). PCR: proteína C reactiva; rr: riesgo relativo.

disminución de IL-6 no experimentaron beneficios en términos de enfermedad cardiovascular, en contraste con aquellos que sí presentaron una reducción. Tal vez aquellos que no muestran una disminución en IL-6 podrían beneficiarse más de otras terapias, como el tocilizumab. La figura 6 presenta una posible guía para la toma de decisiones clínicas que considera el tratamiento para estados inflamatorios.

TERAPIAS GÉNICAS

Actualmente, el manejo de la hiperlipidemia está enfocado en cambios en el estilo de vida y fármacos hipolipemiantes, frecuentemente en combinación, para reducir el riesgo cardiovascular. Los nuevos fármacos incluyen anticuerpos monoclonales, ASO y siRNA. Sin embargo, la adherencia al tratamiento sigue siendo un reto, pues es difícil de mantener a largo plazo y suele ser subóptimo³⁸. Se espera que el tratamiento enfocado a la edición genética pueda evitar este problema y mejorar el cuidado de los pacientes con dislipidemia.

Las estrategias génicas incluyen la transferencia de material genético y técnicas de la edición de genes³⁹. Se muestra las similitudes y diferencias de ambas técnicas en la tabla 1.

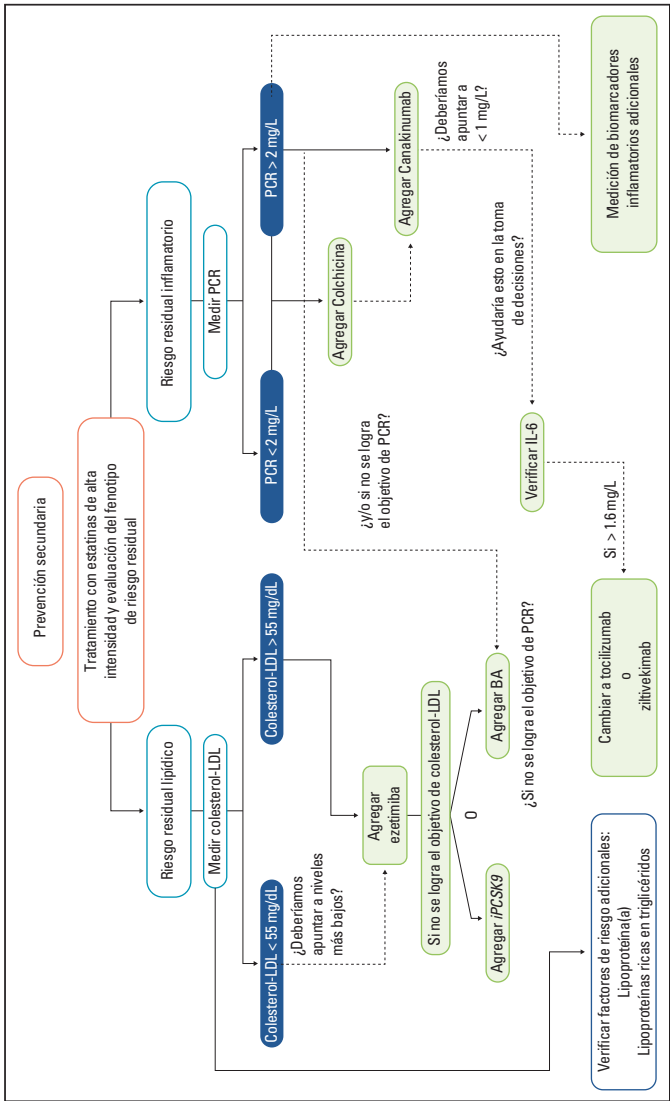


Figura 6. Algoritmo basado en el fenotipo de la prevención secundaria (apuntando en la inflamación) (adaptada de Zubirán et al., 2024²⁴).

Tabla 1. Comparación de estrategias de transferencia de genes y edición de genes *in vivo*

	Transferencia de genes	Edición de genes
Efecto	Entregar copia de gen funcional	Restaurar o interrumpir genes endógenos
Ventajas	Puede tratar a cualquier paciente que tenga cualquier variante en un gen dado No requiere rupturas en el ADN Eficacia a largo plazo	Tecnología versátil, que incluye por ejemplo la edición de bases Edición del ADN endógeno, potencialmente confiere una eficacia permanente Puede administrarse mediante sistemas virales o LNP
Desventajas	No se puede «revertir» Requiere vectores virales La redosificación puede ser un reto por anticuerpos neutralizantes Riesgo para autoanticuerpos contra nuevas proteínas expresadas Los eventos adversos incluyen reacciones inmunitarias contra la cápside viral La eficacia puede reducirse con tiempo	No se puede «revertir» Solo los pacientes con una variante en la región objetivo específica pueden ser tratados Riesgo de edición fuera del objetivo y efectos no deseados Riesgo para autoanticuerpos contra nuevas proteínas expresadas Potencial por efectos fuera del objetivo Los eventos adversos incluyen reacciones inmunitarias contra la cápside viral

LNP: partículas lipídicas nanoparticuladas.

Adaptada de Stankov et al., 2023³⁹.

La edición genética

Los sistemas de edición genética se unen específicamente a secuencias genómicas blancas e introducen rupturas de doble cadena de ADN utilizando endonucleasas como⁴⁰:

- Nucleasa de dedo de zinc (ZFN).
- Nucleasa similar a un activador de transcripción (TALEN).
- Repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas (CRISPR)/proteínas asociadas a CRISPR (Cas).

Actualmente, los sistemas CRISPR/Cas dominan el campo de la edición genética porque son fáciles de usar y muestran buena eficacia de edición. Estos sistemas utilizan ARN guía para conferir especificidad a la diana terapéutica y proteínas Cas (de bacterias como *Streptococcus pyogenes*, SpCas9) para producir rupturas de la doble cadena de ADN³⁹. Además se usan dispositivos de entrega no virales, como nanopartículas

lipídicas (biodegradables) (LNP), para evitar el riesgo de inmunogenicidad de vectores virales. La edición de bases, la edición del epigenoma y la edición primaria son técnicas que utilizan la alta precisión del sistema CRISPR/Cas9 para dirigirse a sitios genómicos específicos.

Utilidad en las dislipidemias

La edición genética puede, de una sola vez, inducir un cambio permanente en la composición genética de un sujeto. Existe la oportunidad de no solo corregir deficiencias genéticas mejorando el funcionamiento de los genes (modificación de ganancia de función), sino también de realizar cambios específicos en el ADN que conducen a una disminución de la función de proteínas patológicas (modificación de pérdida de función)⁴¹. En el campo de lípidos, las estrategias de edición genética han sido dirigidas al hígado; este órgano juega un papel fundamental en la producción y depuración de lipoproteínas⁴². La selectividad al hígado se logra utilizando LNP que contienen *N*-acetilgalactosamina (GalNAc), un ligando de alta afinidad para el receptor de asialoglucoproteínas de los hepatocitos.

La edición genética podría dirigirse a los siguientes genes involucrados en el metabolismo de lípidos: *LDLR*, *PCSK9*, *ANGPTL3*, *APOC3* y *LPA*.

Edición/restauración de la gen causal

LDLR

La terapia génica se ha considerado una solución potencial para el manejo de pacientes con hipercolesterolemia familiar. En la forma homocigota, el *LDLR* puede estar ausente y los pacientes no responden a la terapia convencional. En estos pacientes, la edición genética podría ofrecer una solución duradera⁴⁰.

En un estudio de prueba de concepto se obtuvieron fibroblastos cutáneos de un paciente con hipercolesterolemia

familiar homocigoto con una delección de tres pares de bases en el exón cuatro del gen *LDLR*⁴³. Se utilizó CRISPR/SpCas9 nickasa para corregir permanentemente las mutaciones, restaurando la función del *LDLR*. El 83% de los clones enriquecidos demostraron corrección de ambos alelos y se diferenciaron en células similares a hepatocitos.

Otros investigadores produjeron un modelo de ratón con aterosclerosis, *LDLRE208X*, insertando una mutación sin sentido⁴⁴. Se corrigió la mutación en el gen *LDLR* usando CRISPR/Cas9 (por vector adenovirus) y, posteriormente, inyectaron estas células en los ratones. Se demostró que la función de la proteína *LDLR* fue restaurada parcialmente (6.7%), mientras que el nivel de proteína *LDLR* se restauró aproximadamente al 18%. Estos ratones presentaron niveles más bajos de triglicéridos, colesterol (65%) y LDL, y menor infiltración de macrófagos y placas ateroscleróticas más pequeñas en comparación con el grupo de control.

Existen más de 2,000 variantes patogénicas del *LDLR*, haciendo que las estrategias de edición genética personalizadas sean un reto. La interrupción de un gen diferente conocido por afectar los niveles del colesterol-LDL (p. ej., *PCSK9* o *ANGPTL3*) puede ofrecer una solución alternativa.

Otros genes

Se podría considerar tratar otras dislipidemias monogénicas con técnicas de la edición génica: el síndrome de quilomicronemia familiar (*APOC2*, *APOA5*, *LMF1*, *LPL*, *GPIHBP1*), o la deficiencia de *LCAT* requerirían la restauración de genes.

Disrupción de un gen

PCSK9

Las mutaciones de pérdida de función en *PCSK9* están asociadas con niveles más bajos de LDL y reducción en el riesgo cardiovascular. Existen estudios que han investigado el uso de la edición del genoma dirigido a *PCSK9*. Musnuru et al.

utilizaron LNP para entregar un editor de bases CRISPR, con el fin de reducir la expresión de PCSK9 hepática en monos. A los dos semanas demostraron más del 50% de edición de PCSK9, una reducción del 81% en la proteína PCSK9 y una reducción del 65% en el colesterol-LDL⁴⁵.

Se está realizando un estudio de fase Ib que evalúa un fármaco de edición de bases dirigido a PCSK9 en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota y enfermedad cardiovascular⁴⁶. Si los resultados observados en los estudios en primates no humanos se traducen en resultados similares en humanos, se espera lograr reducciones similares a las obtenidas con los inhibidores del PCSK9, con la ventaja de una única dosis.

ANGPTL3

Las mutaciones naturales de pérdida de función en *ANGPTL3* muestran una reducción de lípidos y protección contra la enfermedad arterial coronaria. Un sistema de LNP que entrega ARNm de CRISPR/SpCas9 y ARN guía dirigido a *ANGPTL3* resultó en el 38% de eficiencia de edición, una reducción del 65% en la proteína *ANGPTL3* circulante, una reducción del 56% en colesterol-LDL y una reducción del 29% en triglicéridos. Sin embargo, falta demostrar la seguridad a largo plazo^{47,48}.

APOC3

APOC3 es un blanco para la reducción de triglicéridos. Las mutaciones de pérdida de función en APOC3 reducen triglicéridos y están asociadas con un menor riesgo de enfermedad coronaria. La inactivación de apoC3 mediante la tecnología CRISPR en animales ha mostrado protección contra la aterosclerosis.

Por el hecho de que la edición genética produce cambios permanentes en el ADN, todavía falta una evaluación cuidadosa de la seguridad de esta tecnología. Existe la posibilidad de eventos adversos esperables como el desarrollo de

autoanticuerpos; pero también existe el riesgo de efectos específicos, como el riesgo de efectos afuera del objetivo. Además, es importante considerar aspectos éticos y asegurar límites claros para la edición genética en el futuro.

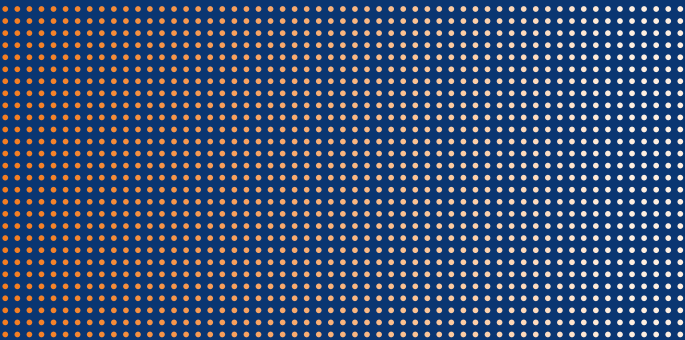
BIBLIOGRAFÍA

1. Michaeli DT, Michaeli JC, Albers S, Boch T, Michaeli T. Established and emerging lipid-lowering drugs for primary and secondary cardiovascular prevention. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023;23(5):477-95
2. Laffin LJ, Nissen SE. Lp(a) - an overlooked risk factor. *Trends Cardiovasc Med*. 2024;34(3):193-9.
3. Kim K, Ginsberg HN, Choi SH. New, novel lipid-lowering agents for reducing cardiovascular risk: beyond statins. *Diabetes Metab J*. 2022;46(5):817-8.
4. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, et al. Lipoprotein(a): A genetically determined, causal, and prevalent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42:e48-e60
5. Santos Volgman A, Koschinsky ML, Mehta A, Rosenson RS. Genetics and pathophysiological mechanisms of lipoprotein(a)-associated cardiovascular risk. *J Am Heart Assoc*. 2024;13:e033654.
6. Virani SS, Koschinsky ML, Maher L, Mehta A, Orringer C, Santos RD, et al. Global think tank on the clinical considerations and management of lipoprotein (a): The top questions and answers regarding what clinicians need to know. *Prog Cardiovasc Dis*. 2022;73:32-40.
7. Kronenberg F. Lipoprotein(a): from causality to treatment. *Curr Atheroscler Rep*. 2024;26(3):75-82.
8. Arsenault BJ, Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and cardiovascular and valvular diseases: A genetic epidemiological perspective. *Atherosclerosis*. 2022;349:7-16.
9. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3925-46.
10. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596-e646.
11. Koschinsky ML, Stroes ESG, Kronenberg F. Daring to dream: Targeting lipoprotein(a) as a causal and risk-enhancing factor. *Pharmacol Res*. 2023;194:106843.
12. Tasdighi E, Adhikari R, Almaadawy O, Leucker TM, Blaha MJ. LP(a): structure, genetics, associated cardiovascular risk, and emerging therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2024;64:135-57.
13. Lamina C, Kronenberg F, Lp GC. Estimation of the required lipoprotein(a)-lowering therapeutic effect size for reduction in coronary heart disease outcomes: a Mendelian randomization analysis. *JAMA Cardiol*. 2019;4(6):575-9.

14. Madsen CM, Kamstrup PR, Langsted A, Varbo A, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a)-lowering by 50 mg/dL (105 nmol/L) may be needed to reduce cardiovascular disease 20% in secondary prevention: a population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(1):255-66.
15. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, et al.; AKCEA-APO(a)-LRx Study Investigators. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2020;382(3):244-55.
16. Wulff AB, Nordestgaard BG, Langsted A. Novel therapies for lipoprotein (a): Update in cardiovascular risk estimation and treatment. *Curr Atheroscler Rep.* 2024;26:111-8.
17. Bergmark BA, Marston NA, Prohaska TA, Alexander VJ, Zimmerman A, Moura FA, et al. Olezarsen for hypertriglyceridemia in patients at high cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2024;390:1770-80.
18. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med.* 2019;381(6):531-42.
19. Gouni-Berthold I, Alexander VJ, Yang Q, Hurh E, Steinhagen-Thiessen E, Moriarty PM, et al.; COMPASS study group. Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(5):264-75.
20. Stroes ESG, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk, Hegele RA, Arca M, Ballantyne CM, et al. Olezarsen, acute pancreatitis and familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med.* 2024;390:1781-92.
21. Montavoci L, Mariem OB, Saporiti S, Laurenzi T, Palazzolo L, Ossoli AF, et al. In silico description of the direct inhibition mechanism of endothelial lipase by *ANGPTL3*. *Int J Mol Sci.* 2024;25:3555-69.
22. Luo F, Das A, Khetarpal SA, Fang Z, Zelniker TA, Rosenson RS, et al. *ANGPTL3* inhibition, dyslipidemia, and cardiovascular diseases. *Trends Cardiovasc Med.* 2024;34(4):215-22.
23. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al.; ELIPSE HoFH Investigators. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;383(8):711-20.
24. Zubirán R, Neufeld EB, Dasseux A, Remaley AT, Sorokin AV. Recent advances in targeted management of inflammation in atherosclerosis: a narrative review. *Cardiol Ther.* 2024;13(3):465-91.
25. Elías-López D, Doi T, Nordestgaard BG, Kobylecki CJ. Remnant cholesterol and low-grade inflammation jointly in atherosclerotic cardiovascular disease: implications for clinical trials. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2024;27(2):125-35.
26. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-31.
27. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Libby P. Residual inflammatory risk associated with interleukin-18 and interleukin-6 after successful interleukin-1 β inhibition with canakinumab: further rationale for the development of targeted anti-cytokine therapies for the treatment of atherothrombosis. *Eur Heart J.* 2020;41(23):2153-63.

28. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Everett BM, Libby P, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10105):1833-42.
29. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al.; CIRT Investigators. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med*. 2019;380(8):752-62.
30. Broch K, Anstensrud AK, Woxholt S, Sharma K, Tøllefsen IM, Bendz B, et al. Randomized trial of interleukin-6 receptor inhibition in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(15):1845-55.
31. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, Engelman MDM, Hovingh GK, Ivkovic M, et al.; RESCUE Investigators. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2060-9.
32. Pergola PE, Devalaraja M, Fishbane S, Chonchol M, Mathur VS, Smith MT, et al. Ziltivekimab for treatment of anemia of inflammation in patients on hemodialysis: results from a phase 1/2 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(1):211-22.
33. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-505.
34. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al.; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1838-47.
35. Samuel M, Tardif JC, Bouabdallaoui N, Khairy P, Dubé MP, Blondeau L, et al. Colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Cardiol*. 2021;37(5):776-85.
36. Deftereos SG, Beerkens FJ, Shah B, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Giotaki SG, et al. Colchicine in cardiovascular disease: in-depth review. *Circulation*. 2022;145(1):61-78.
37. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, Glynn RJ, MacFadyen JG, Nissen SE; PROMINENT, REDUCE-IT, and STRENGTH Investigators. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. *Lancet*. 2023;401(10384):1293-301.
38. Bosworth HB, Ngouyombo B, Liska J, Zullig LL, Atlani C, Beal AC. The importance of cholesterol medication adherence: the need for behavioral change intervention programs. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:341-8.
39. Stankov S, Cuchel M. Gene editing for dyslipidemias: New tools to "cut" lipids. *Atherosclerosis*. 2023;368:14-24.
40. Tamehri Zadeh SS, Shapiro MD. Therapeutic gene editing in dyslipidemias. *Rev Cardiovasc Med*. 2024;25(8):286.
41. Hoekstra M, van Eck M. Gene editing for the treatment of hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2024;6:139-46.
42. Preta G. Development of new genome editing tools for the treatment of hyperlipidemia. *Cells*. 2023;2:2466.
43. Omer L, Hudson EA, Zheng S, Hoying JB, Shan Y, Boyd NL. CRISPR Correction of a homozygous low-density lipoprotein receptor mutation in familial hypercholesterolemia induced pluripotent stem cells. *Hepatol Commun*. 2017;1:886-98.
44. Zhao H, Li Y, He L, Pu W, Yu W, Li Y, et al. In vivo AAVCRISPR/ Cas9-mediated gene editing ameliorates atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2020;141:67-79.

45. Musunuru K, Chadwick AC, Mizoguchi T, Garcia SP, DeNizio JE, Reiss CW, et al. In vivo CRISPR base editing of PCSK9 durably lowers cholesterol in primates. *Nature*. 2021;593:429-34.
46. Lewis BS. First-in-human trial of PCSK9 gene editing therapy for lowering cholesterol: a new frontier in cardiovascular pharmacotherapy? News from AHA. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2024;10:87-8.
47. Qiu M, Glass Z, Chen J, Haas M, Jin X, Zhao X, et al. Lipid nanoparticle-mediated codelivery of Cas9 mRNA and single guide RNA achieves liver-specific in vivo genome editing of *ANGPTL3*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118:e2020401118.
48. Guo M, Xu Y, Dong Z, Zhou Z, Cong N, Gao M, et al. Inactivation of ApoC3 by CRISPR/Cas9 protects against atherosclerosis in hamsters. *Circ Res*. 2020;127:1456-8.
49. Tokgözoğlu L, Libby P. The dawn of a new era of targeted lipid-lowering therapies. *Eur Heart J*. 2022;43(34):3198-208.



605441

Silanes