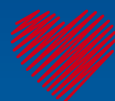
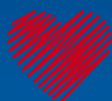


Guías Distinguidas



TRATAMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS

Recomendaciones elaboradas en 2018
por la *American Heart Association (AHA)*
y el *American Collage of Cardiology (ACC)*



Índice

I. Generalidades

Clases de recomendaciones y nivel de evidencia

II. Hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular

Evaluación del colesterol asociado con LDL y no asociado con LDL

III. Tratamiento

Evaluación de la respuesta al tratamiento hipolipemiante

IV. Prevención

Prevención secundaria

Prevención primaria

V. Poblaciones especiales

Adultos mayores

Niños y adolescentes

Origen étnico

Adultos con hipertrigliceridemia

Mujeres

Adultos con enfermedad renal crónica

Bibliografía



I. Generalidades

La presente guía fue elaborada por un comité de expertos e incluyó la revisión de las preguntas clínicas relacionadas con el colesterol y de estudios aleatorizados y controlados publicados con anterioridad, con el objetivo de presentar recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con hipercolesterolemia y otras dislipidemias. La mayoría de los estudios incluyeron el uso de estatinas. No obstante, a partir de 2013 se introdujeron en esta guía fármacos como el ezetimibe y los inhibidores de la proteína PCSK9, indicados para la prevención secundaria de los pacientes con riesgo elevado de nuevos eventos cardiovasculares ateroscleróticos.

Clases de recomendaciones y nivel de evidencia

La clase de recomendación y el nivel de evidencia son características de las pautas terapéuticas; son definidos independientemente y pueden combinarse de diferentes modos. La clase indica la magnitud y la certeza del beneficio en comparación con el riesgo, y refleja la fuerza de la recomendación. El nivel de evidencia indica la calidad de los datos científicos que avalan la intervención.

Una recomendación con un nivel de evidencia C no necesariamente es débil. Existen numerosas cuestiones importantes incluidas en las recomendaciones que no son evaluadas en estudios clínicos. A pesar de la ausencia de estudios controlados y aleatorizados, puede existir un consenso claro acerca de la eficacia o utilidad de un abordaje.



Tabla 1. Aplicación de la clase de recomendación y del nivel de evidencia a las estrategias, intervenciones, tratamientos o diagnósticos clínicos* (Actualización en agosto de 2015).

Clase (fuerza) de recomendación		Nivel (calidad) de evidencia ²
Clase I (Fuerte)	Beneficio >>> Riesgo	Nivel A
Frases sugeridas para detallar las recomendaciones: <ul style="list-style-type: none"> • Recomendado. • Indicado/útil/eficaz/beneficioso. • Debería realizarse/administrarse/otro. • Frases de eficacia comparativa:¹ <ul style="list-style-type: none"> • El tratamiento A es recomendado/indicado en comparación con el tratamiento B. • El tratamiento A debería elegirse antes que el tratamiento B. 		<ul style="list-style-type: none"> • Evidencia de calidad alta² proveniente de más de un estudio controlado y aleatorizado. • Metanálisis de alta calidad. • Uno o más estudios controlados y aleatorizados corroborado por registros de estudios de alta calidad.
Clase IIa (Moderado)	Beneficio >> Riesgo	Nivel B-A (Aleatorizado)
Frases sugeridas para detallar las recomendaciones: <ul style="list-style-type: none"> • Es razonable. • Puede ser útil/eficaz/beneficioso. • Frases de eficacia comparativa:¹ <ul style="list-style-type: none"> • El tratamiento A es probablemente recomendado/indicado en preferencia al tratamiento B. • Es razonable elegir el tratamiento A frente al tratamiento B. 		<ul style="list-style-type: none"> • Evidencia de calidad alta² proveniente de uno o más estudios clínicos y aleatorizados. • Metanálisis de calidad moderada.
Clase IIb (Débil)	Beneficio ≥ Riesgo	Nivel B-NA (No aleatorizado)
Frases sugeridas para detallar las recomendaciones: <ul style="list-style-type: none"> • Podría ser razonable. • Podría considerarse. • La utilidad/eficacia es desconocida/poco clara/incierta o indefinida. 		<ul style="list-style-type: none"> • Evidencia de calidad moderada² proveniente de uno o más estudios no aleatorizados, observacionales o de registro, bien diseñados y ejecutados. • Metanálisis de dichos estudios.
Clase III: Sin beneficio (Moderado)	Beneficio = Riesgo	Nivel C-DL (Datos limitados)
(Generalmente, uso del nivel de evidencia A o B). Frases sugeridas para detallar las recomendaciones: <ul style="list-style-type: none"> • No recomendado. • No indicado/útil/eficaz/beneficioso. • No debería realizarse/administrarse/otro. 		<ul style="list-style-type: none"> • Estudios aleatorizados o no aleatorizados, observacionales o de registro, con limitaciones en el diseño o la ejecución. • Metanálisis de dichos estudios. • Estudios psicológicos o mecanicistas realizados en individuos.
Clase III: Daño (Fuerte)	Riesgo > Beneficio	Nivel C-OE (Opinión de expertos)
Frases sugeridas para detallar las recomendaciones: <ul style="list-style-type: none"> • Potencialmente peligroso. • Ocasiona un daño. • Asociado con un exceso de morbilidad/mortalidad. • No debería realizarse/administrarse/otro. 		<ul style="list-style-type: none"> • Consenso de la opinión de expertos de acuerdo con su experiencia clínica.

*El resultado de la intervención debe especificarse (mejoría clínica, aumento de la precisión diagnóstica o de la información pronóstica).

¹ En el caso de recomendaciones comparativas de eficacia (clase de recomendación I y IIa; nivel de evidencia A y B), la utilización de verbos que indican comparación debería implicar la comparación directa de los tratamientos o las estrategias evaluados.

² El método empleado para evaluar la eficacia evoluciona. Esto incluye la aplicación de herramientas de clasificación de la fundamentación estandarizadas, generalizadas y, de ser posible, validadas. En el caso de las revisiones sistemáticas debe intervenir un Comité Evaluador de la Evidencia.



II. Hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular

Evaluación del colesterol asociado con LDL y no asociado con LDL

Colesterol y lipoproteínas

Es sabido que existe una relación entre la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) clínica y el nivel sérico de colesterol y sus lipoproteínas transportadoras. Estas últimas incluyen las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y las lipoproteínas de alta densidad (HDL). La aterogénesis se vincula principalmente con el colesterol asociado con las LDL (LDLc), aunque el colesterol asociado con las VLDL (VLDLc) también es aterogénico. No obstante, la función principal de las VLDL es el transporte de los triglicéridos. En cambio, el colesterol asociado con las HDL (HDLc) no sería aterogénico. En conjunto, el LDLc y el VLDLc son más aterogénicos que las lipoproteínas aisladas, y se denominan colesterol no asociado con las HDL (C no HDL). De acuerdo a la información disponible de ensayos clínicos con medicamentos para disminuir el colesterol en pacientes de alto riesgo, se evidencia que la disminución de LDLc produce reducciones marcadas de la ECVA. Esto confirma el principio general de que "más bajo es mejor" para LDLc.



En pacientes con hipertrigliceridemia, el resultado de la fórmula de Friedewald* puede ser erróneo. La falta de fiabilidad de la fórmula al calcular los niveles de LDLc aumenta en presencia de niveles de LDLc menores de 70 mg/dl. En estos casos, puede considerarse el nivel de la apolipoproteína B (apoB) con el fin de valorar la aterogenicidad de la hipertrigliceridemia.

Evaluación del nivel de apoB y lipoproteína (a)

La apoB es el constituyente principal de las LDL y de las VLDL. Tanto la apoB como la lipoproteína (a) (Lp[a]) se relacionan con el LDLc. Según la información disponible, existe una asociación entre el nivel de apoB y la ECVA, así como una correlación entre dicho nivel y el nivel de C no HDL. La medición de los niveles de apoB es un indicador de aterogenicidad más fidedigno, en comparación con la medición del LDLc, y puede ser especialmente útil en pacientes con hipertrigliceridemia. De hecho, se recomienda su evaluación en pacientes con niveles de triglicéridos ≥ 200 mg/dl. La apoB indicará un riesgo elevado ante la obtención de niveles >130 mg/dl, que coinciden con un nivel de LDLc ≥ 160 mg/dl. En cuanto a la Lp(a), una forma modificada de LDL con potencial aterogénico, se recomienda su medición en pacientes con antecedentes familiares de ECVA temprana o con antecedentes personales de ECVA en ausencia de factores de riesgo principales. La obtención de un nivel de Lp(a) ≥ 50 mg/dl indica aumento del riesgo.

Tabla 2. Recomendaciones para la medición de colesterol asociado con LDL y no asociado con LDL.

Clase de recomendación	Nivel de evidencia	Recomendaciones
I	B-NA	1. En adultos ≥ 20 años que no reciben tratamiento hipolipemiante, la evaluación del perfil lipídico, en ayunas o posprandial, es eficaz para estimar el riesgo cardiovascular y contar con una evaluación inicial del nivel de LDLc.
I	B-NA	2. En adultos ≥ 20 años que presentan un valor posprandial inicial de triglicéridos ≥ 400 mg/dl debe efectuarse una medición en ayunas con el fin de contar con un valor de triglicéridos y de LDLc inicial.
Ila	C-DL	3. Para los pacientes con un nivel de LDLc < 70 mg/dl la medición del nivel de LDLc directo o modificado resulta útil con el fin de mejorar la precisión de la fórmula de Friedewald.*
Ila	C-DL	4. En adultos ≥ 20 años sin antecedentes personales de enfermedad cardiovascular, que poseen antecedentes familiares de dicha enfermedad o hiperlipidemia de origen genético, la evaluación del perfil lipídico resulta útil con el fin de comprender e identificar los trastornos lipídicos familiares.

LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad.

*El método estándar para el cálculo del nivel de LDLc es la fórmula de Friedewald: $LDLc = \text{Colesterol total} - (\text{triglicéridos}/5) - HDLc$.



III. Tratamiento

El uso de estatinas y la modificación del estilo de vida son los pilares del tratamiento hipolipemiante. Existen otros fármacos, como el ezetimibe, los secuestrantes de ácido biliar y los inhibidores de la proteína PCSK9. La disminución del nivel de triglicéridos tiene lugar mediante el uso de fibratos y niacina, aunque su empleo no es recomendado en combinación con las estatinas.

Tabla 3. Cuestiones a considerar a la hora de tomar decisiones junto al paciente sobre el inicio del tratamiento.

Ítem	Recomendaciones
Evaluación del riesgo de ECVA.	<ul style="list-style-type: none"> • Asignación a un grupo de tratamiento con estatinas; utilizar el <i>ASCVD Risk Estimator Plus</i>.[*] <ul style="list-style-type: none"> ◦ en prevención primaria de los adultos de 40 a 75 años con bajo riesgo y LDLc \geq 70 mg/dl. ◦ no es un requerimiento en prevención secundaria en aquellos con LDLc \geq 190 mg/dl o en aquellos de 40 a 75 años con diabetes mellitus. • Evaluar otras características del paciente que influyen sobre el riesgo. Ver factores aumentadores del riesgo. • Evaluar CAC si es necesario contar con información adicional para esclarecer el riesgo de ECVA. <ul style="list-style-type: none"> ◦ utilizar herramientas de decisión para explicar el riesgo (por ejemplo, <i>ASCVD Risk Estimator Plus</i>,[*] <i>Mayo Clinic Statin Choice Decision Aid</i>).
Modificaciones del estilo de vida.	<ul style="list-style-type: none"> • Revisar hábitos relacionados con el estilo de vida (por ejemplo, dieta, actividad física, peso o índice de masa corporal y tabaquismo). • Adoptar un estilo de vida saludable y brindar asesoramiento, material de lectura o efectuar derivaciones (por ejemplo, <i>CardioSmart</i>, <i>AHA Life's Simple 7</i>, <i>NLA Patient Tear Sheets</i>, <i>PCNA Clinicians' Lifestyle Modification Toolbox</i>, rehabilitación cardíaca, nutricionista, programa de cesación tabáquica).
Beneficio clínico potencial neto de la farmacoterapia.	<ul style="list-style-type: none"> • Recomendar estatinas como tratamiento de primera línea. • Considerar la combinación de estatinas y otras drogas en determinados pacientes. • Discutir la disminución potencial del riesgo mediante el uso de hipolipemiantes. • Discutir los efectos adversos o las interacciones farmacológicas potenciales.
Consideraciones económicas.	<ul style="list-style-type: none"> • Discutir el costo potencial del tratamiento con el paciente (por ejemplo, seguro médico, nivel de cobertura, copagos).
Toma consensuada de decisiones.	<ul style="list-style-type: none"> • Alentar al paciente a verbalizar lo discutido (por ejemplo, riesgo personal de ECVA, alternativas disponibles, riesgos y beneficios). • Alentar al paciente a formular preguntas, expresar valoraciones y preferencias y capacidad para cambiar el estilo de vida y tomar la medicación. • Brindar material confiable a los pacientes para facilitar la comprensión de cuestiones implicadas en la toma de decisiones. • Definir un plan de tratamiento y seguimiento en conjunto con el paciente.

CAC, calcio en las arterias coronarias; AHA, *American Heart Association*; ECVA, enfermedad cardiovascular aterosclerótica; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; PCNA, *Preventive Cardiology Nurses Association*; NLA, *National Lipid Association*.

^{*}ASCVD Risk Predictor Plus disponible en: <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#!/calculate/estimate/>.

La modificación del estilo de vida incluye un plan alimentario con alto contenido en vegetales, frutas, granos enteros, legumbres; fuentes de proteína saludables como los lácteos descremados, las aves, el pescado y las nueces; y los aceites vegetales no tropicales. Se aconseja limitar el consumo de dulces, bebidas con azúcar y carnes rojas. Siempre debe adecuarse la ingesta con el fin de lograr y mantener un peso corporal adecuado. Finalmente, es aconsejable la inclusión de 3 a 4 sesiones semanales de actividad física aeróbica moderada a intensa. Se recomienda entablar una discusión con el paciente con el fin de tomar decisiones consensuadas y considerar otros factores de riesgo cardiovascular. Ante la falta de datos sobre el riesgo, la cuantificación del calcio coronario puede facilitar la toma de decisiones en pacientes mayores de 40 años. En niños, adolescentes y adultos jóvenes resulta prioritario identificar los antecedentes familiares de hipercolesterolemia y, principalmente, reducir el riesgo cardiovascular mediante la modificación del estilo de vida.

Tabla 4. Características de los fármacos hipolipemiantes empleados más frecuentemente para reducir los niveles de LDLc*.

Clase de fármaco	Mecanismo de acción	Fármacos	Dosis total diaria (mg/día) aprobada por la FDA	Frecuencia de tomas	Comentarios
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (también conocidos como estatinas).	Inhibición competitiva de la HMG-CoA reductasa (paso limitante de la síntesis de colesterol endógeno); aumento de la cantidad de receptores LDL.	Atorvastatina	10-80	1 por día	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de primera línea para casi todos los pacientes, según los numerosos datos que indican una disminución de los eventos cardiovasculares en presencia de diferentes niveles de LDLc y un perfil de seguridad favorable. • Disminución potencial del nivel de LDLc del 18% al 55%. • La disminución del nivel de LDLc varía según la dosis. • Fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina tienen una vida media corta. Deberían ser administradas por la noche para lograr una reducción máxima de LDLc. Atorvastatina, fluvastatina XL, pitavastatina y rosuvastatina pueden administrarse en cualquier momento del día.
		Fluvastatina	20-80	1 o 2 por día	
		Lovastatina	10-80	1 o 2 por día	
		Pitavastatina	1-4	1 por día	
		Pravastatina	10-80	1 por día	
		Rosuvastatina	5-40	1 por día	
		Simvastatina	5-40	1 por día	

Continúa en página 8



Viene de página 7

Clase de fármaco	Mecanismo de acción	Fármacos	Dosis total diaria (mg/día) aprobada por la FDA	Frecuencia de tomas	Comentarios
Secuestrantes de ácidos biliares.	Se unen a los ácidos biliares en el intestino, interrumpen su recirculación enterohepática e impiden su reabsorción, disminuyen la cantidad de ácidos biliares hepáticos, aumentan la conversión de colesterol en ácidos biliares, aumentan la cantidad de receptores LDL.	Colestiramina	4000 a 24 000	1 o 2 por día	<ul style="list-style-type: none"> • Complemento no sistémico del tratamiento con estatinas, o uso en pacientes con efectos adversos asociados con el uso de estatinas, incluidos los síntomas musculares. • Disminución potencial de LDLc del 15% al 30%. • Disponible en comprimidos o polvo para suspensión. • Los efectos adversos gastrointestinales pueden limitar su uso. • Pueden aumentar los niveles séricos de TG; evitar su uso si el nivel de TG > 300 mg/dl. • El colesevelam está aprobado para su uso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para reducir el nivel de hemoglobina A_{1c}. • Pueden inhibir la absorción de otros fármacos (menos frecuente con colesevelam); deberían administrarse al menos 1 hora antes o 4 horas después de otros fármacos para minimizar las interacciones potenciales.
		Colesevelam	3750	1 o 2 por día	
		Colestipol	5000 a 30 000	1 a 6 por día	
Inhibidores de la absorción de colesterol.	Bloquean al transportador de colesterol similar a la proteína Nieman Pick C1 tipo 1 para inhibir la absorción intestinal y biliar de colesterol; aumentan la cantidad de receptores LDL.	Ezetimibe	10	1 por día	<ul style="list-style-type: none"> • Complemento del tratamiento con estatinas en pacientes de muy alto riesgo o que presentan efectos adversos, incluidos los síntomas musculares. • La reducción potencial del nivel de LDLc es del 13% al 20%. • Aprobado en pacientes con sitosterolemia homocigótica para reducir los niveles elevados de sitosterol y campesterol.
Inhibidores de la proteína PCSK9.	Anticuerpos monoclonales que se unen a la proteína PCSK9 y disminuyen la degradación del receptor LDL.	Alirocumab	75 a 150	Cada 2 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • Complemento del tratamiento con estatinas en pacientes de muy alto riesgo. • Disminución potencial del nivel de LDLc del 43% al 64%. • Disminución inferior del LDLc en pacientes con HF heterocigotas cuando se agrega al tratamiento con estatinas/ezetimibe. • La disminución media del LDLc es del 30% con evolocumab en pacientes con HF homocigotas. • Requiere inyección subcutánea.
			300	Cada 4 semanas	
		Evolocumab	140	Cada 2 semanas	
			420	Cada 4 semanas	

FDA, U.S. *Food and Drug Administration*; HF, hipercolesterolemia familiar; HMG-CoA, hidroximetilglutaril-coenzima A; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; PCSK9, proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; TG, triglicéridos; XL, liberación prolongada.

*La lomitapida y el mipomersen sódico también son empleados para disminuir el nivel de LDLc en pacientes con HF homocigota. Aunque su prescripción es infrecuente, son drogas prescritas por especialistas mediante un programa de evaluación y mitigación de riesgo que garantice su uso seguro.



Evaluación de la respuesta al tratamiento hipolipemiente

El cumplimiento de las indicaciones relacionadas con la modificación del estilo de vida y los efectos de la medicación empleada para disminuir el nivel de LDLc deberían evaluarse mediante la medición del perfil lipídico en ayunas y de indicadores de seguridad luego de 4 a 12 semanas de iniciado el tratamiento con estatinas o de modificada la dosis, y cada 3 a 12 meses con posterioridad, de acuerdo con la necesidad de evaluar el cumplimiento y la seguridad del abordaje (I A).

Estatinas

Las estatinas se recomiendan para la prevención primaria en pacientes con hipercolesterolemia grave y en adultos de 40 a 75 años con diabetes o riesgo cardiovascular elevado.

La terapia con estatinas puede tener diferentes niveles de intensidad: alta, moderada y baja. Esto se corresponde con una disminución de los niveles de LDLc mayor o igual al 50%, del 30% al 49% y menor del 30%, respectivamente. De todos modos, la magnitud de la reducción dependerá de las características de cada caso. Las estatinas son fármacos heterogéneos desde el punto de vista farmacocinético.

La disminución del nivel de LDLc ante el uso de estatinas se relaciona con las concentraciones iniciales de LDLc. Debido a que el porcentaje de disminución es similar con el uso de una determinada dosis al considerar diferentes niveles de LDLc, se recomienda evaluar dicho porcentaje para obtener una apreciación terapéutica fiable. Como regla general, la disminución del 1% del nivel de LDLc coincide con una reducción del 1% del riesgo de ECVA. Dicha reducción puede ser algo mayor o menor en presencia de valores más elevados o más bajos de LDLc, respectivamente.

El empleo de fármacos alternativos, como el ezetimibe y los secuestrantes de ácidos biliares, en combinación con las estatinas, puede ser de utilidad en ciertos casos al aumentar la posibilidad de reducir los niveles de LDLc. Mientras que los secuestrantes de ácidos biliares pueden generar una disminución del 15% al 30%, el ezetimibe disminuye el nivel un 13% a 20%.

Finalmente, los inhibidores de la proteína PCSK9 combinados con el uso de estatinas permiten disminuir el nivel de LDLc entre un 43% y un 64%.



Tabla 5. Terapia con estatinas de intensidad alta, moderada y baja.*

	Intensidad alta	Intensidad moderada	Intensidad baja
Disminución del LDLc¹	≥ 50%	30% al 49%	< 30%
Estatinas	Atorvastatina (40 mg)² 80 mg Rosuvastatina (20 mg) 40 mg	Atorvastatina 10 mg (20 mg) Rosuvastatina (5 mg) 10 mg Simvastatina (20 a 40 mg)³	Simvastatina 10 mg
	–	Pravastatina 40 mg (80 mg) Lovastatina 40 mg (80 mg) Fluvastatina de liberación prolongada 80 mg Fluvastatina 40 mg en dos tomas diarias Pitavastatina 1 a 4 mg	Pravastatina 10 a 20 mg Lovastatina 20 mg Fluvastatina 20 a 40 mg

*El porcentaje de reducción se calculó de acuerdo con la información obtenida en poblaciones numerosas de individuos. Las respuestas individuales al tratamiento con estatinas son variables en los estudios controlados y aleatorizados, así como en la práctica clínica.

¹ Disminución del nivel de LDLc, que debería observarse ante el uso de las dosis detalladas para cada intensidad.

² Información obtenida en un solo estudio controlado y aleatorizado: en el estudio *Incremental Decrease through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL)* se recomienda disminuir la dosis si no se tolera el tratamiento con 80 mg de atorvastatina.

³ Si bien el uso de simvastatina 80 mg fue evaluado en estudios controlados y aleatorizados, el inicio del tratamiento con 80 mg o la titulación hasta llegar a esa dosis no son recomendados por la *Food and Drug Administration (FDA)* debido al riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis.

El texto resaltado en **negrita** indica estatinas y dosis específicas evaluadas en estudios controlados y aleatorizados y en el metanálisis *Cholesterol Treatment Trialists* realizado en 2010. Dichos estudios indicaron una disminución de los eventos cardiovasculares principales.

La administración de estatinas es segura y bien tolerada pero, como con otros fármacos, se pueden observar efectos secundarios: mialgias (5% a 20% de los pacientes), aumento modesto del riesgo de diabetes en individuos susceptibles, rabdomiólisis (raro), miopatía autoinmune (raro), elevación de transaminasas (infrecuente), insuficiencia hepática (raro), alteraciones en la memoria (raro), cáncer (no hay aún una asociación definitiva), entre otros. La mayoría de pacientes intolerantes a un tipo de estatina, no lo son a una estatina alternativa, o mejoran la tolerancia al disminuir la dosis.

Tabla 6. Seguridad de las estatinas y efectos adversos asociados con su empleo.

Clase de recomendación	Nivel de evidencia	Recomendaciones
I	A	1. Se recomienda discutir con el paciente en forma previa al inicio del tratamiento con estatinas con el fin de evaluar el beneficio clínico, el potencial de disminución del riesgo de ECVA frente al potencial de efectos adversos, las interacciones farmacológicas y la seguridad del tratamiento, a la vez que se enfatiza que los efectos adversos pueden ser tratados en forma exitosa.
I	A	2. En pacientes con síntomas musculares asociados con el uso de estatinas, se recomienda la evaluación completa de dichos síntomas y de los factores predisponentes no relacionados con el uso de estatinas.
I	B-A	3. En pacientes con indicación de tratamiento con estatinas se recomienda la identificación de los factores potenciales que favorecen la aparición de efectos adversos, incluida la diabetes mellitus de inicio reciente y los síntomas musculares asociados con el uso de estatinas.
I	B-A	4. En pacientes con efectos adversos no graves asociados con el uso de estatinas, se recomienda la reevaluación con el fin de alcanzar una reducción máxima del nivel de LDLc mediante la modificación del esquema de dosificación, el uso de una estatina alternativa o la combinación con fármacos diferentes.
I	B-A	5. En pacientes con un aumento del riesgo de diabetes mellitus o con diabetes mellitus de inicio reciente, es recomendable continuar el tratamiento con estatinas, enfatizar en la adhesión, el beneficio clínico neto y los principios de la realización de actividad física moderada, el mantenimiento de una dieta saludable y la disminución ponderal sostenida moderada.
I	C-DL	6. En pacientes tratados con estatinas, es recomendable evaluar los niveles de creatina quinasa en presencia de síntomas musculares graves y debilidad muscular objetiva, así como medir los niveles de transaminasas hepáticas (aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa), así como de bilirrubina total y fosfatasa alcalina (hepatograma) en presencia de síntomas que sugieren hepatotoxicidad.
I	B-A	7. En pacientes con un aumento del riesgo de ECVA y enfermedad hepática crónica y estable (incluida la esteatosis hepática no alcohólica), es razonable el uso de estatinas luego de la medición de parámetros basales y la definición de un esquema de evaluación periódica de la seguridad del tratamiento.
Ila	B-A	8. En pacientes con un aumento del riesgo de ECVA con síntomas musculares graves o recurrentes asociados con el uso de estatinas a pesar de la toma de medidas apropiadas, es razonable el uso de tratamientos alternativos probados mediante estudios aleatorizados y controlados con el fin de obtener un beneficio clínico neto.
III: Sin beneficio	B-A	9. No se recomienda el uso rutinario de coenzima Q10 en pacientes tratados con estatinas que presentan síntomas musculares.
III: Sin beneficio	C-DL	10. En pacientes tratados con estatinas no es útil la evaluación periódica del nivel de creatina quinasa y transaminasas.

ECVA, enfermedad cardiovascular aterosclerótica.



Ezetimibe y secuestrantes de ácidos biliares

Entre los fármacos hipolipemiantes diferentes de las estatinas se destaca el ezetimibe por ser el utilizado con mayor frecuencia. El tratamiento con ezetimibe es bien tolerado y se asocia con una disminución del nivel de LDLc que oscila entre el 13% y el 20%. En cuanto a los secuestrantes de ácidos biliares, su administración permite reducir los niveles de LDLc entre un 15% y un 30%. Debido a que no son absorbidos, no tienen efectos sistémicos. No obstante, pueden provocar cuadros gastrointestinales y, en pacientes con un nivel de triglicéridos en ayunas ≥ 300 mg/dl, hipertrigliceridemia grave.

Niacina y fibratos

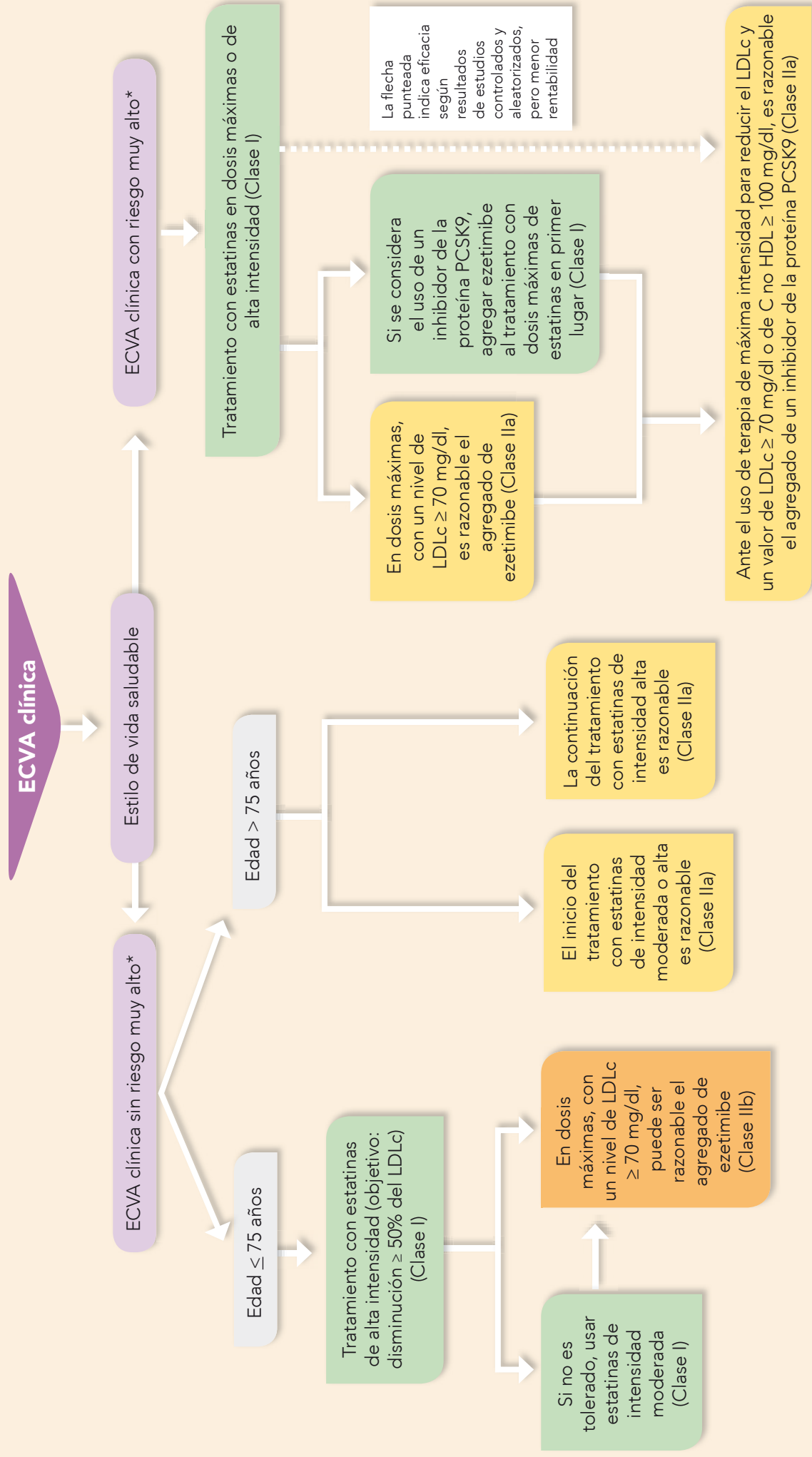
Los fármacos disponibles para reducir los niveles de triglicéridos incluyen la niacina y los fibratos. Su empleo puede ser de utilidad en presencia de hipertrigliceridemia grave. Además, estas drogas pueden disminuir los niveles de LDLc en pacientes con niveles normales de triglicéridos.

Inhibidores de la proteína PCSK9

Los inhibidores de la proteína PCSK9 son potentes reductores de los niveles de LDLc y, en general, son bien tolerados; aunque se desconocen hasta el momento los efectos secundarios a largo plazo. De acuerdo con los datos disponibles, su uso para la prevención secundaria disminuye los eventos cardiovasculares en pacientes con ECVA. La rentabilidad y el costo económico de los inhibidores de la proteína PCSK9 fueron evaluados mediante modelos de simulación.

En comparación con las estatinas empleadas para la prevención secundaria, los inhibidores de la proteína PCSK9 tienen un índice de rentabilidad incremental que oscila entre \$141 700 y \$450 000 por cada año de vida ajustado por calidad (QALY; *quality-adjusted lifeyear*) agregado, de acuerdo con datos correspondientes a 2018. En todos los modelos se proyectaron los beneficios en términos de mortalidad debido a la aceptación de una asociación entre la reducción del índice de mortalidad y la disminución del nivel de LDLc o del riesgo de ECVA no fatal.

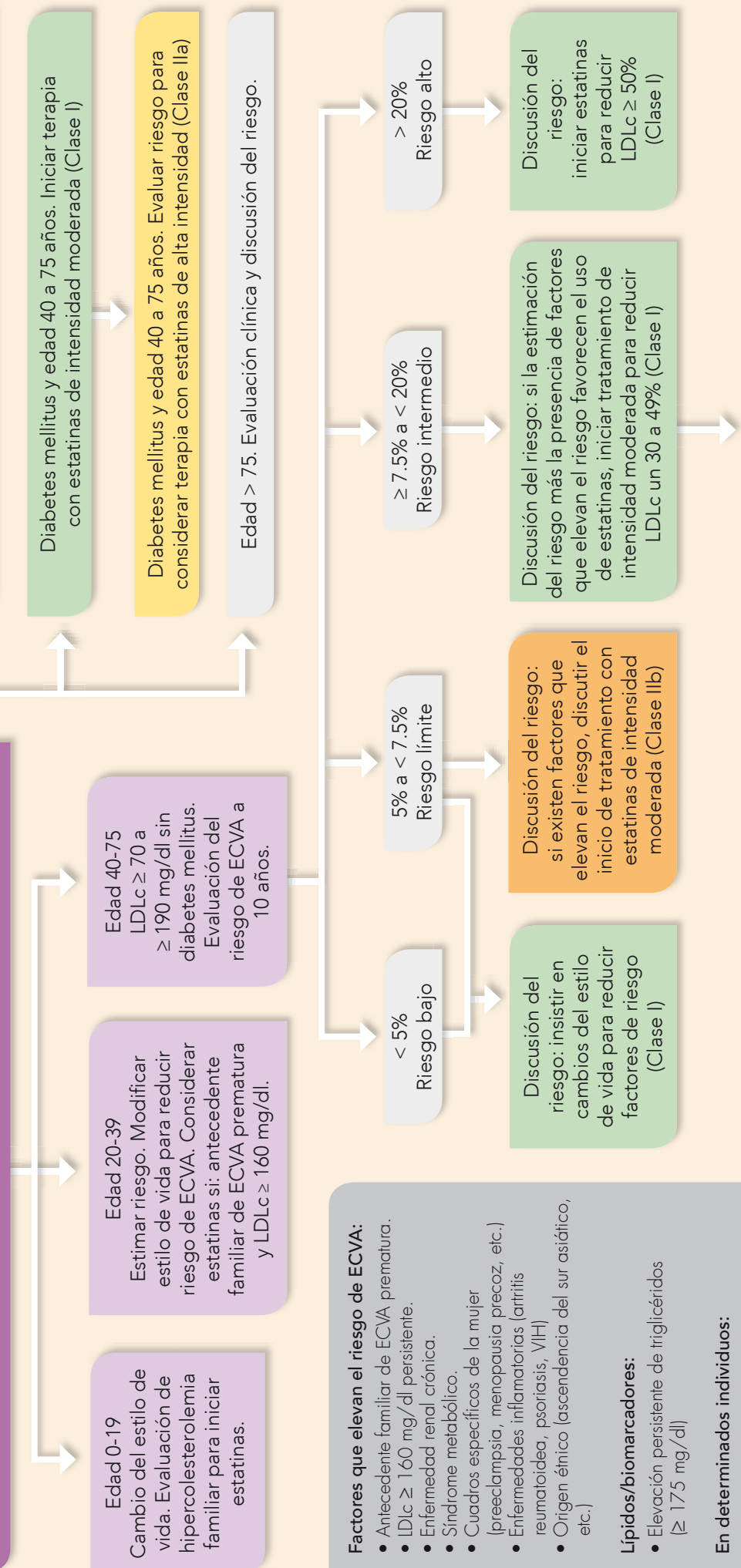
Prevención secundaria en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica



* El riesgo muy alto incluye antecedentes de múltiples eventos mayores de ECVA o un ECVA mayor asociado a múltiples condiciones de riesgo. ECVA, enfermedad cardiovascular aterosclerótica; HDLc colesterol asociado con las lipoproteínas de alta densidad; LDLc colesterol asociado con las lipoproteínas de baja densidad; SCA, síndrome coronario agudo; PCSK9, inhibidor PCSK9. (Los colores corresponden a la clase de recomendación descrita en la Tabla 1).

Prevención primaria

Prevención primaria: evaluar el riesgo de ECVA en cada grupo según la edad. Enfatizar en el cumplimiento de un estilo de vida saludable.



- Factores que elevan el riesgo de ECVA:**
- Antecedente familiar de ECVA prematura.
 - LDLc ≥ 160 mg/dl persistente.
 - Enfermedad renal crónica.
 - Síndrome metabólico.
 - Cuadros específicos de la mujer (preeclampsia, menopausia precoz, etc.)
 - Enfermedades inflamatorias (artritis reumatoidea, psoriasis, VIH)
 - Origen étnico (ascendencia del sur asiático, etc.)
- Lípidos/biomarcadores:**
- Elevación persistente de triglicéridos (≥ 175 mg/dl)
- En determinados individuos:**
- Proteína C reactiva de alta sensibilidad ≥ 2 mg/l
 - Lipoproteína a > 50 mg/dl
 - Apolipoproteína B ≥ 130 mg/dl
 - Índice tobillo brazo < 0.9

**Si la decisión es inconcluyente:
Considerar evaluación del calcio coronario en adultos:**

- Puntaje = 0 (riesgo bajo, no administrar estatinas a menos que exista diabetes, enfermedad coronaria temprana familiar o tabaquismo)
- Puntaje = 1-99 favorece uso de estatinas (especialmente en mayores de 55)
- Puntaje > 100 o percentilo ≥ 75, iniciar estatinas

ECVA, enfermedad cardiovascular ateroesclerótica; LDLc, colesterol asociado con las lipoproteínas de baja densidad. Los colores corresponden a la clase de recomendación descrita en la Tabla 1. El riesgo muy alto incluye el antecedente de múltiples eventos de ECVA graves o de un evento grave y múltiples condiciones de alto riesgo (Tabla 8).



Los modelos disponibles indicaron un costo superior ante el uso de inhibidores de la proteína PCSK9, debido a que el gasto excedería el ahorro vinculado con la prevención de eventos cardiovasculares. El costo del tratamiento puede disminuirse si su uso tiene lugar en pacientes con riesgo muy elevado de eventos relacionados con la ECVA. Es decir, el aumento del nivel de LDLc ante el uso de dosis máximas de estatinas considerado para la indicación de inhibidores de la proteína PCSK9 resultaría en una rentabilidad más favorable.



IV. Prevención

Prevención secundaria

Las recomendaciones para el tratamiento con estatinas de los pacientes con ECVA clínica (síndrome coronario agudo, antecedente de infarto de miocardio, angina estable o inestable o revascularización coronaria o de otra arteria, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio o enfermedad arterial periférica, incluido el aneurisma de aorta) se observan en el siguiente cuadro:

Tabla 7. Recomendaciones para el uso de estatinas en pacientes con enfermedad cardiovascular.

Clase de recomendación	Nivel de evidencia	Recomendaciones
I	A	1. En pacientes de hasta 75 años con ECVA* la terapia con estatinas de alta intensidad debe iniciarse o continuarse con el objetivo de lograr una disminución de los niveles de LDLc mayor o igual al 50%.
I	A	2. En pacientes con ECVA que tienen contraindicación para recibir tratamiento de alta intensidad con estatinas o presentan efectos adversos ante su empleo, se recomienda iniciar o continuar una terapia de intensidad moderada con el objetivo de lograr una disminución de los niveles de LDLc del 30% al 49%.
I	B-NA	3. En pacientes con ECVA de muy alto riesgo, para quienes se considera el uso de inhibidores de la proteína PCSK9, el tratamiento destinado a reducir significativamente el nivel de LDLc debería incluir estatinas en dosis máximas toleradas y ezetimibe.
Ila	A ^{RS}	4. En pacientes con ECVA de muy alto riesgo, que reciben dosis máximas toleradas de hipolipemiantes y presentan un nivel de LDLc y C no LDL mayor o igual a 70 mg/dl y 100 mg/dl, respectivamente, es razonable el agregado de un inhibidor de la proteína PCSK9, una vez evaluado el beneficio neto, el costo y la seguridad del tratamiento junto al paciente.
Ila	B-A	5. En pacientes con ECVA que reciben dosis máximas toleradas de estatinas y presentan un riesgo muy elevado y niveles de LDLc mayores o iguales a 70 mg/dl, es razonable el agregado de ezetimibe.
		6. De acuerdo con los precios publicados en 2018, los inhibidores de la proteína PCSK9 tienen una relación de costo-efectividad que se incrementa por cada QALY que se añade. Ninguno de los modelos evaluados demuestra un "buen costo" (< \$50 000 por QALY).
Ila	B-A	7. En pacientes > 75 años con ECVA, es razonable iniciar el tratamiento con estatinas de intensidad moderada o alta una vez evaluado el potencial de disminución del riesgo, los efectos adversos y las interacciones farmacológicas, así como la fragilidad y las preferencias del paciente.
Ila	C-DL	8. En pacientes > 75 años que toleran el tratamiento con estatinas de alta intensidad, es razonable continuar dicho tratamiento una vez evaluado el potencial de reducción del riesgo cardiovascular, los efectos adversos y las interacciones farmacológicas, así como la fragilidad y las preferencias del paciente.
Ilb	B-A	9. En pacientes con ECVA que reciben dosis máximas toleradas de estatinas y mantienen niveles de LDLc \geq 70 mg/dl, podría ser razonable el agregado de ezetimibe
Ilb	B-A	10. En pacientes con insuficiencia cardíaca y disminución de la fracción de eyección atribuible a cardiopatía isquémica, que poseen una expectativa de vida razonable (3 a 5 años) y no reciben estatinas, puede considerarse el inicio del tratamiento con el fin de reducir el riesgo de ECVA.

RS, revisión sistemática.

* La ECVA clínica incluye el síndrome coronario agudo, aquellos con antecedentes de infarto de miocardio, angina estable o inestable o revascularización coronaria o de otro tipo, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o enfermedad arterial periférica (que incluye el aneurisma aórtico), todos de origen aterosclerótico.

El riesgo muy alto incluye el antecedente de múltiples eventos de ECVA graves o de un evento grave y múltiples condiciones de alto riesgo.

Tabla 8. Riesgo muy alto* de eventos cardiovasculares ateroscleróticos futuros.

Eventos cardiovasculares ateroscleróticos graves
Síndrome coronario agudo reciente (dentro de los últimos 12 meses).
Antecedente de infarto de miocardio (además del síndrome coronario agudo mencionado con anterioridad).
Antecedente de accidente cerebrovascular isquémico.
Enfermedad arterial periférica sintomática (antecedente de claudicación con índice tobillo-brazo < 0.85, o antecedente de revascularización o amputación).
Condiciones de alto riesgo
Edad ≥ 65 años.
Hipercolesterolemia familiar heterocigota.
Antecedente de enfermedad coronaria tratada mediante cirugía de derivación arterial o intervención coronaria percutánea, más allá del evento cardiovascular aterosclerótico grave.
Diabetes mellitus.
Hipertensión.
Enfermedad renal crónica (índice de filtración glomerular estimado 15-59 ml/min/1.73 m ²).
Tabaquismo.
Elevación persistente del nivel de LDLc (≥ 100 mg/dl [≥ 2.6 mmol/l]) a pesar del tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas y ezetimibe.
Antecedente de insuficiencia cardíaca congestiva.

*El riesgo muy elevado incluye el antecedente de eventos cardiovasculares ateroscleróticos graves múltiples o de un evento cardiovascular aterosclerótico grave y múltiples condiciones de riesgo.

Tabla 9. Recomendaciones para el tratamiento de la hipercolesterolemia grave primaria (LDLc ≥ 190 mg/dl).

Clase de recomendación	Nivel de evidencia	Recomendaciones
I	B-A	1. En pacientes de 20 a 75 años con un nivel de LDLc ≥ 190 mg/dl, se recomienda el tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas.
IIa	B-A	2. En pacientes de 20 a 75 años con un nivel de LDLc ≥ 190 mg/dl que alcanzaron una reducción de dicho nivel menor del 50% ante el uso de dosis máximas toleradas de estatinas o presentan un nivel de LDLc > 100 mg/dl, es razonable iniciar el tratamiento con ezetimibe.
IIb	B-A	3. En pacientes de 20 a 75 años con un nivel inicial de LDLc ≥ 190 mg/dl, que alcanzaron una disminución menor del 50% de dicho nivel y poseen un nivel de triglicéridos en ayunas ≤ 300 mg/dl ante el uso de dosis máximas toleradas de estatinas y ezetimibe, puede considerarse el agregado de un sequestrante de ácidos biliares.
IIb	B-A	4. En pacientes de 30 a 75 años con hipercolesterolemia familiar heterocigota y un nivel de LDLc ≥ a 100 mg/dl ante el uso de dosis máximas toleradas de estatinas y uso de ezetimibe, puede considerarse el agregado de un inhibidor de la proteína PCSK9.
IIb	C-DL	5. En pacientes de 40 a 75 años con un nivel inicial de LDLc mayor o igual a 220 mg/dl que alcanzaron un nivel ≥ 130 mg/dl ante el uso de dosis máximas toleradas de estatinas y de ezetimibe, puede considerarse el agregado de un inhibidor de la proteína PCSK9.
Valor declarado: precio indefinido (nivel de evidencia: B-NA)		6. En pacientes con hipercolesterolemia familiar sin ECVA que reciben dosis máximas toleradas de estatinas combinadas con ezetimibe, el uso de inhibidores de la proteína PCSK9 se asoció con un costo económico incierto a mediados de 2018.



La evaluación detallada del riesgo de ECVA clínica en pacientes adultos con diabetes mellitus es importante, con el objetivo de tomar decisiones terapéuticas individualizadas. De acuerdo con lo hallado en estudios de prevención primaria, el tratamiento de intensidad moderada con estatinas en pacientes diabéticos resulta significativamente beneficioso. En presencia de diabetes mellitus, el riesgo de ECVA aumenta gradualmente a medida que lo hace la edad. En consecuencia, en pacientes diabéticos de edad avanzada o que presentan modificadores del riesgo, se recomienda un abordaje de alta intensidad. Esto se debe a la morbilidad y mortalidad elevadas que supone un evento cardiovascular en dichos casos, al riesgo residual y a las ventajas que brinda la prevención primaria en hombres y mujeres mayores de 50 y 60 años, respectivamente.

Tabla 10. Recomendaciones para el tratamiento de los pacientes adultos con diabetes mellitus

Clase de recomendación	Nivel de evidencia	Recomendaciones
I	A	1. En adultos de 40 a 75 años con diabetes mellitus, sin importar el riesgo estimado de ECVA a 10 años, se indica el tratamiento con estatinas de intensidad moderada.
IIa	B-NA	2. En adultos de 40 a 75 años con diabetes mellitus y un nivel de LDLc de 70 a 189 mg/dl, es razonable evaluar el riesgo de ECVA a 10 años de acuerdo con el origen étnico y el sexo, con el fin de clasificar dicho riesgo.
IIa	B-A	3. En adultos con diabetes mellitus que presentan múltiples factores de riesgo de ECVA, es razonable prescribir tratamiento con estatinas de alta intensidad con el fin de reducir los niveles de LDLc un 50% o más.
IIa	B-NA	4. En adultos mayores de 75 años con diabetes mellitus que reciben estatinas, es razonable continuar dicho tratamiento.
IIb	C-DL	5. En adultos con diabetes mellitus y un riesgo de ECVA a 10 años $\geq 20\%$, puede ser razonable agregar ezetimibe al tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas con el fin de reducir los niveles de LDLc un 50% o más.
IIb	C-DL	6. En adultos > 75 años con diabetes mellitus, puede ser razonable iniciar el tratamiento con estatinas luego de discutir con el paciente sus riesgos y beneficios potenciales.
IIb	C-DL	7. En adultos de 20 a 39 años con diabetes mellitus de larga duración (≥ 10 años de diabetes mellitus tipo 2, ≥ 20 años de diabetes mellitus tipo 1), albuminuria ($\geq 30 \mu\text{g}$ de albúmina/mg de creatinina), índice de filtración glomerular estimado (IFGe) $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, retinopatía, neuropatía o índice tobillo-brazo < 0.9 , puede ser razonable iniciar el tratamiento con estatinas.

Prevención primaria

La prevención primaria de la ECVA clínica implica la prevención y el tratamiento de los factores de riesgo desde edades tempranas. Entre dichos factores se incluye la hipercolesterolemia, generalmente evaluada de acuerdo con el nivel de LDLc. La evaluación del perfil lipídico puede ser en ayunas o posprandial. La estimación del riesgo debe acompañarse por la promoción de un estilo de vida saludable. El tratamiento farmacológico solo es necesario en pacientes seleccionados con niveles de LDL-C moderadamente altos (≥ 160 mg/dl) o pacientes con niveles muy altos de LDL-C (190 mg/dl). Tres grandes categorías de mayor riesgo la constituyen los pacientes con hipercolesterolemia severa (LDL-C ≥ 190 mg/dl), adultos con diabetes mellitus, y adultos de 40 a 75 años de edad. Pacientes con hipercolesterolemia severa y los adultos de 40 a 75 años de edad con diabetes mellitus son candidatos a recibir tratamiento inmediato con estatinas sin una nueva evaluación de riesgo. Los adultos con diabetes mellitus pueden tratarse con un abordaje de intensidad moderada, que será reemplazado por un tratamiento de intensidad elevada a medida que aumenten los factores de riesgo. En el resto de los individuos de 40 a 75 años, el tratamiento debería corresponderse con la estimación del riesgo de ECVA clínica a 10 años. Cuanto mayor sea el riesgo estimado, mayor será la probabilidad de obtener una respuesta favorable ante el uso de estatinas. La evaluación del nivel de calcio coronario puede ser útil para completar la evaluación del riesgo y predecir la ECVA clínica. Si el puntaje es cero, los pacientes pueden reclasificarse en un grupo de menor riesgo y, en general, no requerirán estatinas hasta que el riesgo sea mayor. No se cuenta con información concluyente sobre el uso de estatinas en pacientes mayores de 75 años. Esto indica la necesidad de evaluar el riesgo y decidir el inicio o la continuidad de dicho tratamiento junto con el paciente.

Evaluación del riesgo

El tratamiento con estatinas de intensidad moderada permite la prevención primaria en pacientes con un riesgo de ECVA a 10 años $\geq 7.5\%$. Este hallazgo fue indicado por diferentes entidades, como ACC/AHA, así como en el estudio HOPE-3. A la hora de estimar el riesgo cardiovascular se debe tener en cuenta que la edad cuenta como un factor de riesgo y, ante edades avanzadas, puede modificar las estimaciones de manera significativa. No obstante, la edad debe



considerarse a nivel poblacional, ya que no necesariamente refleja el riesgo de un determinado paciente. También hay que tener presente que las características iniciales de las poblaciones, incluidos los factores genéticos y adquiridos, pueden ser heterogéneas. Esto resulta en diferencias según el origen étnico. La evaluación del riesgo absoluto se asocia con el riesgo poblacional. En pacientes con un riesgo intermedio, se discutirá la conducta a seguir de acuerdo con la edad, los factores de riesgo, las preferencias del paciente y el costo del tratamiento. La evaluación del riesgo junto con el paciente permite realizar estimaciones individuales en las cuales se tienen en cuenta diferentes cuestiones, como los factores que elevan el riesgo. A la hora de analizar el caso junto al paciente, los factores que elevan el riesgo son útiles para decidir el inicio o la intensificación del tratamiento con estatinas, ya que permiten esclarecer la presencia de factores aterogénicos y, en algunos casos, definir blancos terapéuticos. Por ejemplo, un paciente con un nivel de LDLc ≥ 160 mg/dl, apoB ≥ 130 mg/dl y con valores altos de lipoproteína a, presentará un riesgo alto de ECVA y requerirá el uso de estatinas.

En los adultos que no presentan ECVA la estimación de riesgo se debe realizar cada 4 a 6 años.

Durante los últimos años se lograron avances con respecto a la evaluación del riesgo mediante la consideración del nivel de calcio en las arterias coronarias (CAC). Esta estimación es útil para valorar el riesgo de manera más precisa en pacientes que pueden beneficiarse mediante el uso de estatinas, especialmente si existen incertidumbres sobre el inicio del tratamiento. En cambio, los pacientes que ya reciben estatinas no obtienen beneficios adicionales ante la medición del nivel de CAC. La obtención de un puntaje igual a cero ante la valoración del nivel de CAC indica un riesgo bajo de ECVA durante los próximos 10 años, con lo cual no resultaría necesario el tratamiento con estatinas. En dichos casos, se recomienda la reevaluación del nivel de CAC luego de 5 a 10 años.

Prevención primaria en adultos de 40 a 75 años con niveles de LDLc de 70 a 189 mg/dl

En el ámbito de la atención primaria, los pacientes adultos de 40 a 75 años pueden presentar un riesgo bajo, intermedio o alto de ECVA. En pacientes con un riesgo intermedio pueden recibir tratamiento de intensidad moderada a elevada con estatinas. Esto debe ser evaluado junto al paciente al considerar las opciones terapéuticas.



Tabla 11. Recomendaciones para la prevención primaria en adultos de 40 a 75 años con niveles de LDLc de 70 a 189 mg/dl.

Clase de recomendación	Nivel de evidencia	Recomendaciones
I	A	1. En adultos con un riesgo intermedio, el uso de estatinas reduce el riesgo de ECVA. En el contexto de la evaluación del riesgo, si se decide administrar estatinas debería recomendarse un abordaje de intensidad moderada.
I	A	2. En pacientes con riesgo intermedio, los niveles de LDLc deberían reducirse un 30% o más. Para una disminución óptima del riesgo de ECVA, especialmente en pacientes de alto riesgo, los niveles deberían reducirse un 50% o más.
I	B-NA	3. Para la prevención primaria de la ECVA* en adultos de 40 a 75 años sin diabetes mellitus y con un nivel de LDLc de 70 a 189 mg/dl, el riesgo de ECVA a 10 años ante un primer evento grave (infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fatal o no fatal) debería ser estimado mediante el uso de indicadores específicos para el origen étnico y la edad. Los adultos deberían clasificarse según la presencia de un riesgo bajo (< 5%), límite (5% a < 7.5%), intermedio ($\geq 7.5\%$ a < 20%) y elevado ($\geq 20\%$).
I	B-NA	4. Los médicos y los pacientes deberían discutir el riesgo mediante la consideración de los factores de riesgo, del estilo de vida saludable, del beneficio potencial de la disminución del riesgo de ECVA y los eventos adversos y las interacciones farmacológicas. También se incluyen las preferencias del paciente con el fin de individualizar el tratamiento.
Ila	B-A	5. En adultos con un riesgo intermedio, la presencia de factores que elevan el riesgo favorece el inicio o la intensificación del tratamiento con estatinas.
Ila	B-NA	6. En adultos con un riesgo intermedio o en ciertos adultos con un riesgo límite, ante una decisión inconclusa sobre el uso de estatinas, es razonable considerar el nivel de calcio coronario a la hora de decidir el uso de estatinas.
Ila	B-NA	7. En adultos con un riesgo intermedio o en ciertos adultos con un riesgo límite en quienes se evaluó el nivel de calcio coronario con el fin de tomar una decisión terapéutica: <ul style="list-style-type: none"> • Si el puntaje correspondiente al nivel de calcio coronario es cero, es razonable no administrar estatinas y reevaluar luego de 5 a 10 años, siempre que no existan condiciones de alto riesgo (diabetes mellitus, antecedente familiar de enfermedad coronaria prematura, tabaquismo). • Si el puntaje es de 1 a 99, es razonable iniciar el tratamiento con estatinas en pacientes ≥ 55 años. • Si el puntaje es mayor o igual a 100 o se ubica en un percentil ≥ 75, es razonable iniciar el tratamiento con estatinas.
Ilb	B-A	8. En adultos con riesgo intermedio que podrían beneficiarse con un tratamiento hipolipemiente más intensivo y para quienes las estatinas son recomendables, pero no resultan aceptables o bien toleradas, puede ser razonable el agregado de un fármaco diferente (ezetimibe o secuestrante de ácidos biliares) al tratamiento con estatinas de intensidad moderada.
Ilb	B-A	9. En pacientes con un riesgo límite, la presencia de factores que elevan el riesgo puede justificar el inicio del tratamiento con estatinas de intensidad moderada.

* La ECVA clínica incluye el síndrome coronario agudo, aquellos con antecedentes de infarto de miocardio, angina estable o inestable o revascularización coronaria o de otro tipo, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o enfermedad arterial periférica (que incluye el aneurisma aórtico), todos de origen aterosclerótico.



V. Poblaciones especiales

Adultos mayores

En la gran mayoría de los adultos mayores se observan factores de riesgo y síntomas subclínicos de ECVA. Los datos disponibles permiten recomendar la prevención primaria mediante el uso de estatinas en adultos mayores de hasta 79 años, aunque la información es heterogénea. Además, no se cuenta con información concluyente obtenida en pacientes de 80 años en adelante. A esto se suma el aumento de la susceptibilidad a los efectos adversos de las estatinas a medida que avanza la edad. Por lo tanto, la decisión de administrar estatinas deberá tener lugar según los riesgos y beneficios potenciales a obtener en cada paciente.

Tabla 12. Recomendaciones para la prevención primaria en adultos mayores.

Clase de recomendación	Nivel de evidencia	Recomendaciones
IIb	B-A	1. En adultos > 75 años con un nivel de LDLc de 70 a 189 mg/dl, puede ser razonable el inicio del tratamiento con estatinas de intensidad moderada.
IIb	B-A	2. En adultos > 75 años puede ser razonable la interrupción del tratamiento con estatinas ante un deterioro funcional (físico o cognitivo), múltiples morbilidades, fragilidad o disminución de la expectativa de vida que limiten los beneficios potenciales de la terapia.
IIb	B-A	3. En adultos de 76 a 80 años con un nivel de LDLc de 70 a 189 mg/dl puede ser razonable evaluar el nivel de calcio coronario para reclasificar a aquellos con un puntaje igual a 0 y evitar el uso de estatinas.

Niños y adolescentes

El inicio de la aterosclerosis puede tener lugar en niños y adolescentes con hipercolesterolemia, quienes deberán recibir un tratamiento hipolipemiante. En general, la aterosclerosis en adultos jóvenes tiene un origen multifactorial y es más rápida en presencia de más factores de riesgo. Según los datos disponibles, la obtención de un perfil lipídico anormal es relativamente frecuente en niños y adolescentes, en tanto

que las dislipidemias son menos frecuentes y se asocian con la obesidad y otros factores de riesgo que pueden aumentar la morbilidad y la mortalidad de origen cardiovascular.

La hipercolesterolemia puede ser grave en 1 de cada 250 niños y adolescentes y su detección tiene lugar mediante la evaluación del perfil lipídico. Dicha evaluación también permite diagnosticar las dislipidemias relacionadas con el estilo de vida. El cuadro puede persistir durante la adultez, con lo cual se recomienda la modificación del estilo de vida con el fin de mejorar el perfil lipídico. En caso de hipercolesterolemia grave, el tratamiento farmacológico resulta útil. En cambio, no se cuenta con información suficiente sobre dicho abordaje en pacientes con dislipidemias relacionadas con el estilo de vida.

Tabla 13. Recomendaciones para la prevención primaria en niños y adolescentes.

Clase de recomendación	Nivel de evidencia	Recomendaciones
I	A	1. En niños y adolescentes con dislipidemias relacionadas con la obesidad se recomienda intensificar la modificación del estilo de vida, incluida la restricción calórica moderada y la actividad física aeróbica regular.
I	B-NA	2. En niños y adolescentes con dislipidemias el asesoramiento sobre el estilo de vida saludable es beneficioso para reducir el nivel de LDLc.
Ila	B-A	3. En niños y adolescentes, a partir de los 10 años, con un nivel persistente de LDLc ≥ 190 mg/dl o ≥ 160 mg/dl con un cuadro clínico compatible con hipercolesterolemia familiar que no responden adecuadamente luego de 3 a 6 meses de modificación del estilo de vida, es razonable iniciar el tratamiento con estatinas.
Ila	B-NA	4. En niños y adolescentes con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular temprana o hipercolesterolemia significativa es razonable evaluar el perfil de lipoproteínas en ayunas o posprandial desde los 2 años, con el fin de detectar hipercolesterolemia familiar o formas infrecuentes de hipercolesterolemia.
Ila	B-NA	5. En niños y adolescentes con hipercolesterolemia moderada o grave es razonable efectuar una detección sistemática inversa en familiares, que incluya la evaluación del nivel de colesterol en familiares biológicos de primer, segundo y, de ser posible, tercer grado, con el fin de detectar formas familiares de hipercolesterolemia.
Ila	C-DL	6. En niños y adolescentes con obesidad u otros factores de riesgo metabólico es razonable evaluar el perfil lipídico en ayunas con el fin de detectar trastornos lipídicos como componentes del síndrome metabólico.
Ilb	B-NA	7. En niños y adolescentes sin factores de riesgo cardiovascular o antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura puede ser razonable evaluar el perfil lipídico en ayunas o el nivel posprandial de C no HDL en una oportunidad, entre los 9 y 11 años, y nuevamente entre los 17 y 21 años, con el fin de detectar anomalías lipídicas moderadas a graves.



Origen étnico

El origen étnico puede modificar el riesgo de ECVA y las necesidades terapéuticas. Por ejemplo, los individuos provenientes de la región sur de Asia presentan un riesgo mayor de ECVA, en tanto que los pacientes provenientes del este asiático son más sensibles al tratamiento con estatinas, y la raza negra se asocia con aumento de la prevalencia de hipertensión. En cuanto a los hispanos o latinos residentes en Estados Unidos, se recomienda tener en cuenta parámetros precisos de evaluación del riesgo de ECVA, como el origen étnico y el nivel socioeconómico, ya que la definición del grupo es inespecífica en términos genéticos.

Tabla 14. Recomendación para la prevención primaria según origen étnico.

Clase de recomendación	Nivel de evidencia	Recomendación
Ila	B-NA	1. Para tomar decisiones clínicas en adultos de diferentes orígenes étnicos es razonable que los médicos evalúen las características étnicas que pueden influir sobre el riesgo de ECVA con el fin de ajustar la elección de las estatinas o la intensidad del tratamiento.

Adultos con Hipertrigliceridemia

La hipertrigliceridemia puede ser moderada o grave. En el primer caso, los niveles en ayunas o posprandiales oscilan entre 150 y 499 mg/dl, y el exceso de triglicéridos es transportado por las VLDL. En presencia de hipertrigliceridemia grave, los niveles en ayunas son iguales o mayores de 500 mg/dl y, en la mayoría de los casos, se observa aumento del nivel de VLDL y quilomicrones. Las VLDL son aterogénicas y, en consecuencia, es importante disminuir su concentración para reducir el riesgo de ECVA. Además, el aumento del nivel de quilomicrones incrementa el riesgo de pancreatitis aguda. Por este motivo, el tratamiento debe dirigirse a reducir los niveles de ambas lipoproteínas.

Tabla 15. Recomendaciones para la prevención primaria en adultos con hipertrigliceridemia.

Clase de recomendación	Nivel de evidencia	Recomendaciones
I	B-NA	1. En adultos ≥ 20 años con hipertrigliceridemia moderada (nivel de triglicéridos en ayunas o posprandial de 175 a 499 mg/dl), los médicos deberían evaluar y tratar los factores relacionados con el estilo de vida (obesidad y síndrome metabólico), los factores secundarios (diabetes mellitus, enfermedad renal o hepática crónica o síndrome nefrótico, hipotiroidismo) y el uso de fármacos que aumentan los niveles de triglicéridos.
Ila	B-A	2. En adultos de 40 a 75 años con hipertrigliceridemia moderada o grave y un riesgo de ECVA clínica del 7.5% o mayor, es razonable reevaluar el riesgo luego de la modificación del estilo de vida y la evaluación de factores secundarios, y considerar el aumento persistente del nivel de triglicéridos como un factor que favorece el inicio o la intensificación de la terapia con estatinas.
Ila	B-A	3. En adultos de 40 a 75 años con hipertrigliceridemia grave (nivel de triglicéridos en ayunas ≥ 500 mg/dl) y riesgo de ECVA clínica mayor o igual a 7.5%, es razonable evaluar causas reversibles de hipertrigliceridemia e iniciar tratamiento con estatinas.
Ila	B-NA	4. En adultos con hipertrigliceridemia grave (triglicéridos en ayunas ≥ 500 mg/dl, y especialmente triglicéridos en ayunas ≥ 1000 mg/dl) es razonable identificar y abordar otras causas de hipertrigliceridemia; y si los triglicéridos se encuentran elevados persistentemente, reducir el nivel mediante la implementación de una dieta muy baja en grasas, sin carbohidratos refinados ni alcohol, que incluya el consumo de ácidos grasos omega 3 y, de ser necesario, terapia con fibratos para evitar la pancreatitis aguda.

Mujeres

La enfermedad cardiovascular es la causa principal de muerte en mujeres, aunque la aterosclerosis se observa a edades más avanzadas en comparación con lo registrado en hombres. El uso de estatinas disminuye el riesgo de ECVA en pacientes de ambos sexos.

Tabla 16. Recomendaciones para la prevención primaria en mujeres.

Clase de recomendación	Nivel de evidencia	Recomendaciones
I	B-NA	1. Los médicos deberían considerar condiciones específicas observadas en mujeres, como la menopausia precoz (edad < 40 años) y el antecedente de trastornos asociados con el embarazo (hipertensión, preeclampsia, diabetes mellitus gestacional, niño pequeño para la edad gestacional, nacimiento pretérmino) a la hora de evaluar intervenciones para modificar el estilo de vida y los beneficios potenciales del tratamiento con estatinas.
I	C-DL	2. Las mujeres en edad fértil tratadas con estatinas que son sexualmente activas deberían ser asesoradas para el uso de un método anticonceptivo fiable.
I	C-DL	3. Las mujeres en edad fértil con hipercolesterolemia que planifican un embarazo deben interrumpir el tratamiento con estatinas 1 a 2 meses antes de intentar la concepción. Si quedan embarazadas durante el tratamiento con estatinas, deberían interrumpir el tratamiento tan rápido como sea posible.



Adultos con enfermedad renal crónica

Tabla 17. Recomendaciones para la prevención primaria en adultos con enfermedad renal crónica.

Clase de recomendación	Nivel de evidencia	Recomendaciones
Ila	B-A	1. En adultos de 40 a 75 años con un nivel de LDLc de 70 a 189 mg/dl que presentan un riesgo de ECVA a 10 años mayor o igual a 7.5%, la enfermedad renal crónica no tratada con diálisis o trasplante renal es un factor que eleva el riesgo. En este caso, puede ser de utilidad el inicio del tratamiento de intensidad moderada con estatinas solas o combinadas con ezetimibe.
Ilb	C-DL	2. En adultos con enfermedad renal avanzada que requieren diálisis y reciben estatinas con el fin de reducir los niveles de LDL, puede ser razonable la continuidad de dicho tratamiento.
III: Sin beneficio	B-A	3. En adultos con enfermedad renal avanzada que requieren diálisis, no se recomienda el inicio del tratamiento con estatinas.

Bibliografía

Grundy SM, Stone NJ, Yeboah J, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*: 1-121, 2018.

Grundy SM, Stone NJ, Yeboah J, et al. Web supplement to the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *J Am Coll Cardiol*: 1-29, 2018.

