

Manejo de la hipercolesterolemia desde dos ángulos diferentes

Hypercholesterolemia management from two different points of view

Dr. Alfredo Enrique Arredondo Bruce^{1*}  <https://orcid.org/0000-0001-5191-9840>

Dra. Surama Martínez Chávez¹  <http://orcid.org/-0000-0001-8353-4160>

Dr. Alfredo Enrique Arredondo Rubido¹  <https://orcid.org/0000-0003-3578-1663>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Hospital Clínico Quirúrgico
Docente Amalia Simoni. Camagüey, Cuba.

* Autor para la correspondencia: alfredoab.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

La cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares son la primera causa de muerte en el mundo. La enfermedad cardiovascular de origen aterosclerótico es un problema internacional de salud, que constituye una carga social, sanitaria y económica. Se realizó un análisis de las principales guías internacionales sobre dislipoproteinemias y su manejo, como las de la Sociedad Europea de Cardiología y las del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón. También, de los principales artículos publicados en los últimos cinco años sobre el manejo de la hipercolesterolemia, de los cuales se tomaron 20 publicaciones en Medline, Google Académico y SciELO. Las mencionadas guías reúnen las recomendaciones de sus respectivas organizaciones y las combinan con nuevas. Ambas mantienen el uso de *scores* de riesgo y discrepan sobre la imagenología en la determinación del tratamiento, al igual que en el uso de drogas no estatinas. Se plantea que la mejor intervención para prevenir la enfermedad cardiovascular es la promoción de un estilo de vida saludable.

Palabras clave: hipercolesterolemia; enfermedad cardiovascular de origen aterosclerótico; imagenología; estatinas.

ABSTRACT

Ischemic cardiomyopathy and cerebrovascular stroke are the first causes of death in the world. Cardiovascular disease of atherosclerotic origins is an international health problem that is also a social, sanitary and economic burden. The authors analyzed the main international guidelines on dyslipoproteinemia, like the ones from the European Society of Cardiology and the American College of Cardiology/American Heart Association. They also considered the main articles published in the last five years on the management of hypercholesterolemia and chose 20 of them available in Medline, Google Scholar and SciELO. The before-mentioned guidelines gather the recommendations of their own organizations, and combine them with new ones. They both keep using risk scores on and differ on medical imaging determining the treatment, and also in the use of non-statin drugs. It is stated that the better intervention to prevent cardiovascular disease is the promotion of a healthy lifestyle.

Key words: hypercholesterolemia; atherosclerotic-origin cardiovascular disease; imaging; statins.

Recibido: 27/12/2019.

Aceptado: 28/01/2021.

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares constituyen la primera causa de muerte en el mundo.⁽¹⁾ En España, las enfermedades del sistema cardiovascular provocan el 30,5 % de las muertes totales, siendo la etiología más relevante la enfermedad isquémica cardíaca, la cual supone un 8,98 % de la mortalidad total, con una distribución superior en hombres.⁽²⁾ El infarto agudo de miocardio supone un enorme coste para el Sistema Nacional de Salud —de 250 millones de euros anuales—, donde se registran alrededor de 50 000 episodios anuales, con una mortalidad del 7 % y una tasa de reingreso del 7 % en menos de 30 días.^(3,4)

La enfermedad cardiovascular (ECV) de origen aterosclerótico se ha convertido en un grave problema de salud pública, debido a que constituye gran carga social, sanitaria y económica, pues genera una importante demanda de cuidados integrales y de inversión tanto para el paciente como para sus familiares. Según la Organización Mundial de la Salud, la ECV se encuentra dentro de las primeras causas de mortalidad en el mundo.⁽⁵⁾

En el año 2018 se produjeron en Cuba 25 684 defunciones por enfermedades del corazón (con una tasa de 228,2 fallecidos): 16 260 de ellas se debieron a enfermedad isquémica, y 9 981 a enfermedad cerebrovascular, con mayor



incidencia en el grupo de edades entre 60 y 79 años, dentro del que resalta como factor de riesgo la hipercolesterolemia.^(6,7)

El colesterol sérico de suero y sus transportadores, las lipoproteínas (lipoproteína de baja densidad [LDL], lipoproteína de muy baja densidad [VLDL] y lipoproteínas de alta densidad [HDL]), están relacionados con las enfermedades cardiovasculares de origen aterosclerótico (ASCVD). La LDL-C es la forma más importante del conocido como colesterol aterogénico; la VLDL es el principal portador de los triglicéridos, siendo el colesterol de VLDL (VLDL-C) también muy aterogénico.⁽⁸⁾ Sin embargo, la HDL-C aparentemente no tiene acción aterogénica.⁽⁹⁾ Los quilomicrones transportan la grasa dietética y su valor aterogénico es aún dudoso. La combinación de LDL-C y VLDL-C se conoce como colesterol no-HDL-C y es exclusivamente más aterogénico que cualquier otra lipoproteína. La principal proteína unida a la LDL y la VLDL es la apolipoproteína B (apo B), y al igual que el no-HDL-C, es un fuerte indicador de aterogenicidad, siendo más potente que la LDL-C.^(10,11)

Existe evidencia de que el colesterol sérico contribuye al desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Esta certeza proviene de varias investigaciones realizadas: en animales, hipercolesterolemia de origen genético y múltiples estudios epidemiológicos.⁽¹²⁾ Estudios en la población americana sugieren que los niveles óptimos de colesterol total son de aproximadamente 150 mg/dL (3,8 mmol/L), lo cual corresponde a un nivel de la LDL-C de aproximadamente 100 mg/dL (2,6 mmol/L), observándose que las poblaciones adultas con concentraciones de colesterol en este rango manifiestan bajas proporciones de ASCVD.⁽¹³⁾

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de las del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA Guideline): *Multisociety Guidelines for the Management of Blood Cholesterol*. También, de los principales artículos publicados en los últimos cinco años sobre el manejo de la hipercolesterolemia, de los cuales se tomaron 20 publicaciones en Medline, Google Académico y SciELO, Se profundizó, sobre todo, en los estudios que trataron de estandarizar los rangos de prevención primaria y/o secundaria con el fin de disminuir la incidencia de las enfermedades cardiovasculares.

DESARROLLO

Las presentación de las guías 2019 de la Sociedad Europea de Cardiología para el control de las dislipidemias,^(8,14) fue un momento cumbre del Congreso de la ESC realizado en París. A partir de entonces, los clínicos se preguntaron cómo comparar estas guías con las de las del ACC/AHA de 2018.⁽¹³⁾ Las guías ECS buscan aumentar al máximo el uso de terapia de estatinas para controlar lo más posible el nivel de riesgo. Esto no significa nada nuevo, porque el Cholesterol Treatment Trialists'



(CTT) Collaboration hace un análisis de la disminución de las LDL-C a 40 mg/dL (1,0 mmol/L), lo que llevaría a una reducción de ~22 % reducción del riesgo de eventos vasculares.^(9,14)

Ambas guías identifican la LDL-C como el objetivo primario de la terapia, dada la inmensa base de la evidencia. El mensaje común entre las pautas recalca que la reducción de la LDL-C ha probado su eficiencia mediante la farmacoterapia y la mejora de los estilos de vida. Las dos guías hacen énfasis en la necesidad de identificar los valores óptimos de la LDL-C y buscar la disminución del 50 % de sus cifras.^(14,15) Si las cifras de la LDL-C siguen siendo subóptimas, a pesar de la dosis máxima tolerada de las estatinas y los cambios del estilo de vida, puede ser considerada la terapia con no-estatinas en los adultos “de muy alto riesgo”, según ambas guías.^(16,17)

La idea central de estas pautas está dirigida a la prevención primaria, estimando el riesgo cardiovascular basado en la Evaluación Sistemática del Riesgo Coronario (Systematic Coronary Risk Evaluation, SCORE) europea,⁽¹⁰⁾ o en el Calculador de Riesgo Cardiovascular de las sociedades norteamericanas (ACC/AHA Arteriosclerotic Cardiovascular Disease Risk Estimator),⁽¹³⁾ para una evaluación clínica del riesgo cardiovascular. Cada una de estas guías hace sus recomendaciones sobre el incremento del riesgo cardiovascular, basado en los factores de riesgo. Las dos guías hacen consideraciones a corto y a largo plazo del riesgo de vida.

La principal diferencia entre estas dos guías es la definición de poblaciones consideradas de “muy de alto riesgo” y su manejo, donde aparece como principal objetivo alcanzar cifras de LDL-C absolutas < 55 mg/dL, acorde a las recomendaciones de la ESC.^(18,19)

Por otra parte, las guías del ACC/AHA consideran de “muy de alto riesgo” de enfermedad cardiovascular solo a pacientes en “prevención secundaria”. De este modo, incluyen entre los pacientes de muy alto riesgo a los que han sufrido dos eventos mayores de enfermedad cardiovascular (definidos como infarto agudo del miocardio reciente, historia de síndrome coronario agudo, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica sintomática, o por lo menos un evento mayor de enfermedad cardiovascular de origen aterosclerótico, más dos o las otras condiciones favorecedoras de más alto riesgo: edad > 65 años, historia familiar de enfermedad cardiovascular de origen aterosclerótico prematuro, enfermedades inflamatorias, condiciones asociadas al embarazo, etnicidades de alto riesgo, y los perfiles de biomarcadores asociados con muy alto riesgo (LDL-C elevada, hipertriglicidemia primaria, el hs-CRP \geq 2,0 mg/L, elevación de la lipoproteína (a), o la apo B elevada \geq 130 mg/dL).^(20,21)

En contraste, las guías de la ESC han ampliado la visión de los considerados de “muy alto riesgo”, al incluir a cualquier paciente con ASCVD, documentada clínicamente o por imagenología. Este grupo incluiría los casos identificados por las guías ACC/AHA, pero también abarcaría a los pacientes con diabetes mellitus y daño de órgano diana, la enfermedad renal crónica severa (con filtrado glomerular (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m²) incluso en ausencia de enfermedad cardiovascular de origen aterosclerótico, hipercolesterolemia familiar (FH) con ASCVD o con otro factor de riesgo mayor, o una SCORE calculada de 10 % (aproximadamente equivalente a un 30 % de riesgo de evento de ASCVD a los 10 años).^(22,23)



Es sorprendente la simplificación de esta categoría con todos estos pacientes: por ejemplo, existen evidencias inciertas que apoyan el uso agresivo de hipolipemiantes en pacientes con un eGFR de < 30 ml/min/1,73 m².⁽²²⁾

Modificadores de riesgo

Dentro de los cambios más significativos de las guías ACC/AHA de 2018, está la consideración de múltiples condiciones de alto riesgo (conocido como potenciadores de los factores de riesgo), definidos como la edad > 65 años, historia familiar de enfermedad cardiovascular de origen aterosclerótico prematuro (los hombres < 55 años; las mujeres < 65 años), las enfermedades inflamatorias (virus de inmunodeficiencia humano (VIH), artritis reumatoide, psoriasis), condiciones asociadas al embarazo (menopausia prematura, preeclampsia), las etnicidades de alto riesgo (el asiático sur), y los perfiles de biomarcadores asociados con muy alto riesgo (LDL-C elevada, hipertriglicidemia primaria, el hs-CRP $\geq 2,0$ mg/L, elevación de la lipoproteína (a), o la apo B elevada ≥ 130 mg/dL).⁽¹³⁾

Por otra parte, las guías ESC también incluyen otros factores que pueden modificar la estimación del riesgo, como el estatus social, obesidad y obesidad central, inactividad física, estrés psicosocial, historia familiar, trastornos inflamatorios crónicos mediados por la inmunidad, trastornos psiquiátricos severos, tratamiento para VIH, fibrilación auricular, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia renal crónica, apnea obstructiva del sueño, y esteatosis hepática no alcohólica.^(11,18)

Los autores opinan que estos parámetros son muy importantes como aspectos que pueden potenciar los factores de riesgo. Sin embargo, como estos factores deben usarse en combinación y ser sobrepesados en cada paciente, necesitan de una mayor explicación. Además, las guías ESC no mencionan los factores asociados al aparato reproductivo femenino (hipertensión gestacional, preeclampsia, partos pretérminos, envejecimiento y menopausia) y el síndrome metabólico, factores estos bien establecidos como modificadores del riesgo de enfermedad cardiovascular de origen aterosclerótico.

Manejo de los pacientes con "muy alto riesgo"

Las guías ACC/AHA recomiendan que en los pacientes con manifestaciones clínicas de ASCVD (que es un riesgo muy alto) y con la LDL-C > 70 mg/dL, es razonable agregar el ezetimibe después de aumentar al máximo la terapia con estatinas.⁽²⁴⁾ La meta inicial con la terapia de estatinas es lograr una disminución de la LDL-C a < 50 mg/dL. Por su parte, las guías ESC defienden el objetivo primario de alcanzar una LDL-C < 55 mg/dL y una reducción ≥ 50 % de la LDL-C en los pacientes de la categoría de muy de alto riesgo.⁽²⁴⁾

Para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, de muy alto riesgo, las guías ESC recomiendan una reducción de la LDL-C de por lo menos ≥ 50 % de la cifra de base, y una meta de LDL-C de $< 1,4$ mmol/L (< 55 mg/dL).⁽¹⁸⁾ Las guías ACC/AHA recomiendan el tratamiento de moderada intensidad con estatinas en los pacientes diabéticos, a menos que presenten múltiples factores que potencialicen el riesgo. En este caso los médicos pueden considerar el uso de una terapia agresiva con estatinas, con el objetivo de reducir el LDL-C a por lo menos ≥ 50 % de las cifras basales.⁽¹⁷⁾



Los "umbrales" del ACC/AHA

Las guías ACC/AHA usan el umbral de LDL-C de 70 mg/dL antes de comenzar a considerar un tratamiento en los pacientes de muy alto riesgo. El concepto de umbral respeta la importancia de la relación médico-paciente en la toma de decisiones acerca de adicionar otras terapias. Este umbral se deriva directamente de los ensayos clínicos, en particular los ensayos clínicos conocidos como ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab)⁽²⁵⁾ y FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk),⁽⁹⁾ donde se enrolaron a pacientes con LDL-C basal de ≥ 70 mg/dL o no-HDL-C ≥ 100 mg/dL.

Estas guías recomiendan el uso de ezetimibe como droga de primera línea, debido a que es un medicamento genérico y puede administrarse por vía oral.⁽²⁶⁾ Además, los anticuerpos monoclonales PCSK9 carecen de información acerca de su seguridad a largo plazo, y su costo es a menudo bastante alto.⁽²¹⁾ Las guías ACC/AHA proponen dirigir la terapia a los pacientes con mayores posibilidades de beneficio antes que a aquellos con una SCORES de riesgo TIMI más elevado o con otros factores de riesgo.⁽¹³⁾

"Objetivos o metas" europeas

Las guías ESC tienen un enfrentamiento más agresivo con respecto a los inhibidores de PCSK9 en los pacientes con ASCVD, incluso sin un reciente evento cardiovascular. Ellas recomiendan que todos los pacientes logren una reducción ≥ 50 % de los valores basales y una reducción absoluta a < 55 mg/dL de la LDL-C,^(10,12) lo que sin duda es inferior a los 70 mg/dL que recomienda la ACC/AHA como umbral. La realidad es que el paciente típico de muy alto riesgo que comienza con un inhibidor del PCSK9 alcanzaría en un corto período de tiempo cifras inferiores a < 55 mg/dL. El ensayo clásico de FOURIER comenzó esta terapia en pacientes con LDL-C ~ 90 mg/dL, y alcanzó la cifra de 30 mg/dL en un período relativamente corto.⁽¹⁷⁾

La diferencia funcional introducida por las guías ESC es la intensificación de la terapéutica en los pacientes de la LDL-C entre 55 y 70 mg/dL. Se desconoce cómo esto impactaría en grandes muestras, pero debe aumentar notablemente el número de pacientes elegible para el uso de inhibidores de PCSK9, que se encontraban cerca del objetivo de la LDL-C, con dosis máximas de estatinas y ezetimibe. Se desconoce si los pacientes con ASCVD clínicamente estables, sin cualquier otro evento mayor de CVD o con alto riesgo, obtendrían un beneficio clínicamente significativo por este tratamiento.⁽¹⁹⁾

Evidencias expuestas por la ESC

Los autores europeos del año citan la evidencia del Cholesterol Treatment Trialists',⁽¹¹⁾ IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial),⁽²⁰⁾ FOURIER⁽¹⁷⁾ y ODISSEY OUTCOMES⁽¹⁶⁾ para definir el objetivo de alcanzar una LDL-C < 55 mg/dL. Adicionalmente, tal como citan FOURIER⁽¹⁷⁾ y ODISSEY OUTCOMES,⁽¹⁶⁾ se podría justificar el objetivo de < 40 mg/dL (< 1.0 mmol/L) en pacientes que han sufrido un segundo evento vascular en los dos últimos años mientras recibían terapia de estatinas a las dosis máximas toleradas.



Los resultados obtenidos en las investigaciones IMPROVE-IT,⁽²⁰⁾ FOURIER⁽¹⁷⁾ y ODYSSEY OUTCOMES⁽¹⁶⁾ forman la columna vertebral en donde se sustenta la reciente evidencia de la necesidad de una intensificación de la terapéutica con agentes hipolipemiantes para la reducción de la LDL-C. Ellos enrolaron a pacientes con eventos anteriores de enfermedad cardiovascular y manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular —no a los pacientes asintomáticos, aun con daño aterosclerótico moderado— definida por estudios imagenológicos, incluyendo la angiografía, donde existe una discrepancia de ambas guías; sin embargo, entendemos que estas conclusiones quizás pueden extenderse a poblaciones de pacientes con ASCVD descubierto por imágenes.

El objetivo de alcanzar una reducción de la LDL-C de $\geq 50\%$ es similar entre ambas guías, aunque la ACC/AHA⁽¹¹⁾ tiene el concepto de usar un umbral de la LDL-C de ≥ 70 mg/dL para sumar la administración de medicamentos no estatinas. En contraste, las guías ESC⁽¹⁰⁾ introducen una meta de la LDL-C de < 55 mg/dL. Una duda sería si existe un beneficio clínico adicional suficiente al reducir la LDL-C de más allá de 60 mg/dL a < 55 mg/dL, particularmente en una amplia población. Aún se desconoce si tratando a los pacientes de alto riesgo según las guías ESC⁽¹⁰⁾ (diabetes mellitus con daño de órgano diana, insuficiencia renal severa, SCORE calculada $\geq 10\%$), en la prevención primaria derivará en un incremento del beneficio para disminuir la LDL-C, incluso con la suma de ezetimibe y posiblemente de los inhibidores de PCSK9.

Las guías norteamericanas se enfocan en pacientes definidos “de muy alto riesgo” para indicar terapia con drogas no-estatinas, buscando un mayor beneficio, mientras las guías europeas incluyen a los pacientes con enfermedad moderada del corazón estable o pacientes de prevención primaria con daño aterosclerótico diagnosticado por imagenología (tomografía axial, angiografía, ultrasonido o angiografía). Entendemos que aún es muy arriesgado comenzar el uso de ezetimibe y del inhibidor del PCSK9 como terapia para generalizar, como defienden las nuevas guías, debido, entre otros aspectos, al elevado costo económico de estas drogas. La relación costo-efectividad de las terapias con drogas no-estatinas en la mayoría de los pacientes “de muy alto riesgo” en la prevención primaria, aún siguen siendo desconocida.⁽²⁶⁾

En conclusión, se puede observar ciertas similitudes conceptuales entre las guías norteamericanas y europeas; también existen diferencias mayores en cómo se operacionalizan estos conceptos. Los autores entienden que ambas pautas exponen recursos muy importantes y valiosos para médicos, tanto de la atención primaria como de la secundaria, para el manejo y prevención de la enfermedad cardiovascular de origen aterosclerótico. En este estudio se realizó una comparación de las dos guías. Ellas inducirán la emisión de opiniones que incrementarán el conocimiento sobre las alteraciones del colesterol como factor de riesgo muy importante en la enfermedad cardiovascular, para de esta forma perfeccionar el tratamiento a pacientes con dislipidemias, mejorar las bases terapéuticas y desarrollar medidas preventivas en la práctica médica diaria. Las diferencias en ambas guías no pueden llevar a la inercia clínica, sino a una curiosidad para entender bien la evidencia subyacente. Muchas de las recomendaciones de ambas guías no son novedosas, y solo reafirman conductas que ya se venían sugiriendo. Uno de sus aspectos más valiosos es la propuesta de un paradigma de tratamiento centrado en el paciente, que hace hincapié en la atención en equipo, la toma de decisiones compartidas y la evaluación de los determinantes sociales de la salud. Las diferencias existentes entre estas guías necesitan ser descartadas a través del debate continuado y la generación de



evidencia. Entretanto, aplicando cualquier guía se prevendrán muchos eventos cardiovasculares.

REFEENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Clemente López FJ, Rodríguez Mondéjar JJ, Rodríguez Gómez JA. Factores que favorecen el reingreso en intensivos de pacientes con síndrome coronario agudo. *Enferm Global* [Internet]. 2018 [citado 22/12/2019]; 17(52). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1695-61412018000400036&lng=es&nrm=iso
2. Lachica LA, González JS, Ruiz AG, et al. Coste del tratamiento farmacológico de los factores de riesgo cardiovascular en población diabética anciana según género (Estudio ESCADIANE). *Atención Primaria Práctica* [Internet]. 2019 [citado 22/12/2019]; 1(5): 73-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2605073019300549>
3. Carrara C. Guía 2019 del Colegio Norteamericano de Cardiología y la Asociación Norteamericana del Corazón para la prevención primaria de enfermedad cardiovascular: puntos clave. Evidencia, actualización en la práctica ambulatoria [Internet]. 2019 [citado 22/12/2019]; 22(1). Disponible en: <http://www.evidencia.org/index.php/Evidencia/article/view/4211>
4. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017 [citado 22/12/2019]; 69: 911-21. Disponible en: <http://www.onlinejacc.org/content/69/8/911>
5. Organización Mundial de la Salud. 10 causas principales de defunción en el mundo [Internet]. Ginebra: OMS; 2017 [citado 22/12/2019]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/>
6. Ministerio de Salud Pública. Departamento de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2016 [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2017 [citado 22/12/2019]. Disponible en: https://files.sld.cu/dne/files/2017/05/Anuario_Estadistico_de_Salud_e_2016_edicion_2017.pdf
7. Carson JA, Lichtenstein AH, Anderson CA, et al. Dietary cholesterol and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2020 [citado 11/02/2021]; 141(3):e39-e53. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIR.0000000000000743>
8. Bruckert E, Parhofer KG, González-Juanatey JR, et al. Proportion of High-Risk/Very High-Risk Patients in Europe with Low-Density Lipoprotein Cholesterol at Target According to European Guidelines: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2020; 37(5): 1724-36. Citado en PubMed; PMID: 32200537.



9. Ference BA, Cannon CP, Landmesser U, et al. Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *Eur Heart J* [Internet]. 2018 [citado 25/12/2019]; 39(27): 2540-5. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/27/2540/4082634>
10. Rubio Marin P. Influencia del tipo de mutación en la hipercolesterolemia familiar heterocigota en el desarrollo de eventos cardiovasculares y su resistencia a tratamiento farmacológico en España [tesis en Internet]. Cádiz: Universidad de Cádiz; 2019 [citado 25/12/2019]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=221481>
11. Smith N, Virani SS, Kohli P, et al. Key Takeaways Comparing Lipid Guidelines Across the Pond: The Hot Off the Press 2019 ESC vs. 2018 ACC/AHA Guidelines [Internet]. Washington, DC: American College of Cardiology; 2019 [citado 22/12/2019]. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/919378>
12. Chakraborty S, Doktorova M, Molugu TR, et al. How cholesterol stiffens unsaturated lipid membranes. *Proc Natl Acad Sci*. 2020; 117(36): 21896-905. Citado en PubMed; PMID: 32843347.
13. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(24): 3168-3209. Citado en PubMed; PMID: 30423391.
14. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2019; 41(1): 111-88. Citado en PubMed; PMID: 31504418.
15. Crismaru I, Pantea Stoian A, Bratu OG, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering treatment: the current approach. *Lipids Health Dis*. 2020; 19(1). Citado en PubMed; PMID: 32375792.
16. Luo J, Yang H, Song BL. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. 2020 [citado 11/02/2021]; 21(4): 225-45. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41580-019-0190-7>
17. Baena Díez JM, Morodo MC, Roca MC, et al. Impacto de los nuevos criterios de la ACC/AHA sobre la prevalencia diagnóstica de hipertensión arterial. *Medicina Clínica* [Internet]. 2020 [citado 22/12/2019]; 154(7). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002577531930507X>
18. Sánchez Vega JD, Zamorano Gómez JL. Evolution in the management of dyslipidemia: comparative analysis of the 2019 ESC versus 2018 ACC/AHA guidelines. *Rev Uruguaya Cardiol* [Internet]. 2019 [citado 22/12/2019]; 34(3): 381-400. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-04202019000300381&script=sci_arttext



19. Santos H O, Earnest C P, Tinsley G M, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol (sdLDL-C): Analysis, effects on cardiovascular endpoints and dietary strategies. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2020 [citado 11/02/2021];63(4). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033062020300815>
20. Virani SS, Akeroyd JM, Nambi V, et al. Estimation of eligibility for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and associated costs based on the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) insights from the Department of Veterans Affairs. *Circulation* [Internet]. 2017 [citado 25/12/2019];135(25):2572-4. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028503>
21. Camacho EP. Inhibidores de la PCSK9: una nueva mejora para la salud. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis. Rev Uruguaya Cardiol* [Internet]. 2019 [citado 22/12/2019];34(3). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0214916818301402>
22. Párraga-Martínez I, Escobar-Rabadán F, Rabanales-Sotos J, et al. Eficacia de una estrategia combinada para mejorar el control del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en pacientes con hipercolesterolemia. *Ensayo Clínico Aleatorizado. Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2018 [citado 22/12/2019];71(1):33-41. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030089321730221X>
23. Špinar J, Špinarová L, Vitovec J. IM Proved reduction of outcomes: Vytorin efficacy international trial (studie IMPROVE-IT). *Vnitr Lek* [Internet]. 2014 [citado 22/12/2019];60(12):1095-101. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/25692840>
24. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 [citado 22/12/2019];372:2387-97. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1410489>
25. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(8):618-28. Citado en PubMed; PMID: 31272931.
26. De Labry Lima AO, Ballester VG, Sánchez JF, et al. Coste-efectividad e impacto presupuestario del tratamiento con evolocumab frente a estatinas y ezetimiba para la hipercolesterolemia en España. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2018 [citado 22/12/2019];71(12):1027-35. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893218300721>



Conflictos de intereses

Los autores niegan todo tipo de conflicto de intereses.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Arredondo Bruce AE, Martínez Chávez S, Arredondo Rubido AE. Manejo de la hipercolesterolemia desde dos ángulos diferentes. Rev Méd Electrón [Internet]. 2021 Jul.-Ago. [citado: fecha de acceso];43(4). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3649/5201>

