



# UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA  
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EFICACIA DEL MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA DISLIPIDEMIA EN  
LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES.

ORTIZ FAREZ GERSON KLINGTON  
MÉDICO

MACHALA  
2019



# UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA  
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EFICACIA DEL MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA  
DISLIPIDEMIA EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE EVENTOS  
CARDIOVASCULARES.

ORTIZ FAREZ GERSON KLINGTON  
MÉDICO

MACHALA  
2019



# UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA  
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

EFICACIA DEL MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA DISLIPIDEMIA EN LA  
PREVENCIÓN PRIMARIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES.

ORTIZ FAREZ GERSON KLINGTON  
MÉDICO

REYES PEREZ LUIS FRANCISCO

MACHALA, 07 DE FEBRERO DE 2019

MACHALA  
07 de febrero de 2019

**Nota de aceptación:**

Quienes suscriben, en nuestra condición de evaluadores del trabajo de titulación denominado Eficacia del manejo farmacológico de la dislipidemia en la prevención primaria de eventos cardiovasculares., hacemos constar que luego de haber revisado el manuscrito del precitado trabajo, consideramos que reúne las condiciones académicas para continuar con la fase de evaluación correspondiente.



---

REYES PEREZ LUIS FRANCISCO  
0961144748  
TUTOR - ESPECIALISTA 1



---

ZAMBRANO LUNA JUSTINO ALBERTO  
0923563266  
ESPECIALISTA 2



---

BELTRAN AYALA FELIX EFRAIN  
0701045502  
ESPECIALISTA 3

Fecha de impresión: martes 12 de febrero de 2019 - 15:47

## Urkund Analysis Result

**Analysed Document:** Trabajo complejovo - Gerson final.docx (D46942001)  
**Submitted:** 1/18/2019 2:06:00 AM  
**Submitted By:** gkortiz\_est@utmachala.edu.ec  
**Significance:** 7 %

### Sources included in the report:

YAN DUARTE 1.doc (D28651054)  
Editorial. Terapia Biológica vs Estatinas.pdf (D34189393)  
<https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2018/06/documento-de-posicion-consenso-de-estatinas-2018.pdf>  
<https://core.ac.uk/download/pdf/71051837.pdf>  
[http://www.medicinainterna.org.uy/wp-content/uploads/2016/06/Rumi\\_Suplemento\\_No1\\_JulioAgosto\\_2017\\_V3.pdf](http://www.medicinainterna.org.uy/wp-content/uploads/2016/06/Rumi_Suplemento_No1_JulioAgosto_2017_V3.pdf)  
[http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement\\_1/S103](http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S103)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30415628>  
<http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.g4379>

### Instances where selected sources appear:

17



## CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, ORTIZ FAREZ GERSON KLINGTON, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado Eficacia del manejo farmacológico de la dislipidemia en la prevención primaria de eventos cardiovasculares., otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

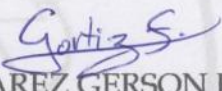
El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 07 de febrero de 2019

  
ORTIZ FAREZ GERSON KLINGTON  
0706064136

## RESUMEN

### **Eficacia del manejo farmacológico de la dislipidemia en la prevención primaria de eventos cardiovasculares.**

**Introducción:** La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbimortalidad a nivel mundial, se encuentra entre las tres primeras causas de mortalidad en el mundo, muy ligada a la diabetes. El control farmacológico de los lípidos juega un rol importante para prevenir eventos cardiovasculares, por lo que es fundamental reconocer los pacientes que mayor beneficio tienen con esta terapia. **Objetivo:** Evaluar la eficacia de los fármacos hipolipemiantes en la prevención primaria de eventos cardiovasculares mediante la revisión de literatura actualizada. **Metodología:** Se realizaron búsquedas de la literatura publicada entre 2014 y 2018 en las bases de datos Pubmed, Intramed, Medscape, Cochrane library, Elsevier, Circulation, Journal of de American College of Cardiology, American association of clinical endocrinologists, American diabetes association, European society of cardiology sobre el tratamiento de la dislipidemia. Se incluyeron artículos de prevención primaria, además guías de práctica clínica relevantes. Se evaluaron los principales fármacos hipolipemiantes por separado para un análisis individual. **Conclusiones:** La dislipidemia aumenta el riesgo de enfermedad cardíaca prematura y el riesgo residual. Las estatinas, ezetimibe, inhibidores PCSK9 reducen significativamente el riesgo de enfermedad cardiovascular y la mortalidad; son seguros en pacientes  $\geq 75$  años con diabetes e IRC moderada. Los fibratos. Suplementos omega-3, fármacos para c-HDL bajo no demuestran beneficio cardiovascular. Sin embargo, omega-3 puede tener beneficios en dosis altas en pacientes seleccionados.

**Palabras claves:** Hipolipemiantes, Dislipidemias, HDL-Colesterol, LDL-Colesterol, Hipertrigliceridemia, Hiperlipidemias, Prevención primaria, ezetimiba, Diabetes mellitus, Factores de riesgo, Ácidos grasos, Ácidos fíbricos.

## ABSTRACT

### **Efficacy of the pharmacological management of dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular events**

**Introduction:** Cardiovascular disease is the main cause of morbidity and mortality a world level, it is among the leading causes of mortality in the world, closely linked to diabetes. The pharmacological control of lipids plays an important role in preventing cardiovascular events, so it is essential to recognize the patients that have the greatest benefit with this therapy. **Objective:** To evaluate the efficacy of lipid-lowering drugs in the primary prevention of cardiovascular events through the review of updated literature. **Methodology:** We searched the literature published between 2014 and 2018 in the databases Pubmed, Intramed, Medscape, Cochrane library, Elsevier, Circulation, Journal of the American College of Cardiology, American association of clinical endocrinologists, American diabetes association, European society of cardiology on the treatment of dyslipidemia. Primary prevention articles were included, as well as relevant clinical practice guidelines. The main lipid-lowering drugs were evaluated separately for an individual analysis. **Conclusions:** Dyslipidemia increases the risk of premature heart disease and residual risk. Statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitors significantly reduce the risk of cardiovascular disease and mortality; they are safe in patients  $\geq 75$  years with diabetes and moderate CRI. The fibrates. Omega-3 supplements, drugs for low HDL-C do not demonstrate cardiovascular benefit. However, omega-3 can have benefits in high doses in selected patients.

**Key words:** Hypolipidemic Agents, Dyslipidemias, Cholesterol, HDL, Colesterol, LDL, Hypertriglyceridemia, Hyperlipidemias, Primary Prevention, ezetimibe, Diabetes Mellitus, Risk Factors, Fatty Acids, Fibrics Acids.



# ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

1.	INTRODUCCIÓN .....	1
2.	DESARROLLO .....	3
2.1.	Aspectos generales. ....	3
2.2.	Dislipidemia y riesgo cardiovascular.....	3
2.3.	Tratamiento farmacológico. ....	6
2.3.1.	Estatinas. ....	6
2.3.2.	Ezetimibe.....	8
2.3.3.	Inhibidores PCSK9. ....	8
2.3.4.	Fibratos.....	9
2.3.5.	Omega-3.....	9
2.3.6.	Fármacos para incrementar el c-HDL.....	10
3.	CONCLUSIONES .....	11
4.	BIBLIOGRAFÍA. ....	12

## 1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) continúa siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial generando grandes costos en atención sanitaria. Según datos de la Organización mundial de la salud (OMS) las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad en países de ingresos medio a alto y la tercera causa de mortalidad en países de ingresos bajos. En Ecuador las enfermedades cardiovasculares se encuentran dentro de las 6 principales causas de mortalidad según datos del Instituto nacional de estadística y censos (INEC), estando en primer lugar la cardiopatía isquémica, seguido por el accidente cerebrovascular (ACV) en cuarto lugar y la hipertensión arterial en sexto lugar.

Actualmente se conoce que se encuentra asociada a factores de riesgo modificables y no modificables, siendo por lo tanto parte de la enfermedad cardiovascular evitable si se controla estos factores de riesgo. Dentro de estos la dislipidemia y diabetes mellitus son factores de riesgo bien establecidos y estudiados por las grandes sociedades médicas quienes han puesto mucho énfasis en su control óptimo. La dislipidemia se asocia a un incremento importante del riesgo cardiovascular (RCV) por lo que es necesario un adecuado control a corto y largo plazo, y está estrechamente relacionada con la diabetes mellitus, triplicando el riesgo de ECV.

La diabetes mellitus se encuentra entre la sexta causa de mortalidad en países de ingresos medio a bajo y a la octava causa de mortalidad en los países de ingresos altos según datos de la OMS. Según la International Diabetes Federation (IDF) se estima que hay aproximadamente 425 millones de persona con diabetes a nivel mundial y en 2045 aumentará a 629 millones. En Ecuador se estima que hay aproximadamente 554 mil personas con diabetes, siendo la tercera causa de mortalidad en nuestro país según datos del INEC.

Con este enfoque global son por lo tanto esenciales las medidas de control de los factores de riesgo, teniendo un papel importante la terapia farmacológica para el control de la dislipidemia para reducir la incidencia de ECV. En prevención secundaria está bien establecido el papel de los fármacos hipolipemiantes en la disminución de eventos recurrentes; siendo en prevención primaria menos claro su papel cardioprotector, teniendo

su indicación variabilidad según el grado de riesgo cardiovascular, edad, comorbilidades, entre otros aspectos.

El propósito del presente trabajo es evaluar la eficacia de los fármacos hipolipemiantes en la prevención primaria de ECV, teniendo en cuenta el RCV, edad, comorbilidades, presencia de diabetes mellitus; aclarando su importancia a largo plazo en la prevención de ECV, reconociendo los pacientes que tienen mayor beneficio del manejo farmacológico hipolipemiente según la evidencia disponible; así como las limitaciones y lagunas de evidencia actuales.

## 2. DESARROLLO

### 2.1. Aspectos generales.

La dislipidemia es la alteración de las concentraciones plasmáticas de lípidos. Puede manifestarse como hipercolesterolemia aislada, hipertrigliceridemia aislada, déficit aislado de c-HDL y dislipidemia mixta; siendo esta última la más frecuente. Los límites normales propuestos son colesterol total ( $< 200\text{mg/dl}$ ), triglicéridos ( $< 150\text{mg/dl}$ ), c-HDL ( $40\text{mg/dl}$  en hombres y  $50\text{mg/dl}$  en mujeres), c-LDL ( $< 100\text{mg/dl}$ ).<sup>(1)</sup>

Siendo el c-LDL el objetivo terapéutico principal del tratamiento de la dislipidemia; y dependiendo del RCV el inicio del manejo farmacológico y los objetivos terapéuticos a alcanzar. <sup>(2)</sup>

La hipertrigliceridemia suele formar parte del síndrome metabólico, y tener varias causas como obesidad, insuficiencia renal, diabetes mellitus, dislipidemia genética, tratamiento con estrógenos orales, glucocorticoesteroides, betabloqueantes, tamoxifeno, ciclosporina, antirretrovirales, y retinoides. Se clasifican en: normal:  $<150\text{mg/dl}$ ; límite alto:  $150 - 199\text{mg/dl}$ ; alta:  $200 - 499\text{mg/dl}$ ; muy alta:  $\geq 500\text{mg/dl}$ ; grave:  $1000 - 1999\text{mg/dl}$ ; muy grave:  $\geq 2000\text{mg/dl}$ ; aumentando considerablemente el riesgo de pancreatitis en las dos últimas categorías.<sup>(3)</sup>

La hipercolesterolemia familiar (HF) se caracteriza por concentraciones muy altas de c-LDL, debe sospecharse en pacientes con niveles  $\geq 190\text{mg/dl}$ . Las guías avalan el tratamiento farmacológico en estos pacientes ya que existe un mayor RCV, y manteniéndose el riesgo elevado por toda la vida debido a la exposición persistente a niveles altos de C-LDL. No siendo útil las tablas para el cálculo del RCV en estos casos.

### 2.2. Dislipidemia y riesgo cardiovascular.

La dislipidemia es sin duda un factor de RCV bien establecido.

El riesgo de ECV en los pacientes con HF definida o probable está aumentado al menos 10 veces.<sup>(4)</sup>

En un estudio observacional de Perak AM, Ning H, de Ferranti SD, et al., a largo plazo, se observó que estos pacientes tienen un riesgo de enfermedad coronaria y riesgo cardiovascular total 5 veces mayor en comparación con los pacientes con niveles de c-LDL

promedio 10 a 20 años mayores. Siendo el riesgo de enfermedad coronaria específicamente mayor en mujeres que en varones. Lo que indica su asociación con el desarrollo de ECV prematura.(5)

El c-LDL elevado es el más frecuente y asociado a mayor RCV. Se ha demostrado que el RCV asociado al aumento de c-LDL es independiente y acumulativo y que reducciones incluso en niveles moderados disminuye de manera significativa la aparición de complicaciones cardiovasculares graves.(6)

Por lo cual reducir los niveles de c-LDL de forma mantenida previene los ECV de forma significativa, evidenciando la relación consistente entre ambos.

Sin embargo, niveles considerados normales en pacientes de mediana edad sin factores de RCV evidentes también se asociaron de forma independiente con la presencia y la progresión de aterosclerosis; siendo la edad, sexo masculino y la hemoglobina glicosilada (HbA1c) factores contribuyentes. (7). Esto evidencia la importancia del control de los niveles de c-LDL de forma intensiva y mantenida incluso en prevención primaria, para evitar el desarrollo de aterosclerosis subclínica y progresión de la ECV.

La terapia para reducir el c-LDL con estatinas o de otro tipo (ezetimibe, bypass gástrico, dieta, secuestradores de ácidos biliares) se asoció con reducción del RCV, y niveles más bajos de c-LDL se asociaron con menor riesgo de ECV mayores, demostró un estudio.(8) Esto respalda la relación de la dislipidemia con el aumento del RCV, además de la importancia del buen control lipídico para disminuir ese riesgo.

En un reciente estudio publicado en abril de 2018, se observó que la reducción más intensiva en comparación con la reducción menos intensa de c-LDL se asoció con una mayor reducción en el riesgo de mortalidad total y cardiovascular en pacientes con niveles de c-LDL iniciales más altos, (100mg/dl o más), pero no con niveles inferiores. Sin embargo, se observó una reducción de ECV independientemente de los niveles iniciales.(9)

Esto brinda una pauta de los pacientes que se beneficiarían más con el tratamiento hipolipemiante intensivo. Además, pone de manifiesto que los objetivos terapéuticos de c-LDL no debe ser lo que guie el tratamiento; debiéndose valorar el RCV a largo plazo y las comorbilidades.

Las concentraciones elevadas de triglicéridos se asocian también con riesgo ECV. Generalmente la hipertrigliceridemia se acompaña de c-HDL bajo, y es más frecuente en pacientes diabéticos.(10) Además, los niveles alto de triglicéridos se asocian a rigidez arterial, siendo mayor mientras más altos son los niveles.(11) Existe un riesgo residual en un porcentaje de pacientes a pesar del tratamiento óptimo con estatinas; este riesgo podría estar asociado a la hipertrigliceridemia y el c-HDL bajo presente en estos casos.

Según Schwartz GG, Abt M, Bao W, et al., se observó que en los pacientes tratados con estatinas después de un síndrome coronario agudo (SCA) los niveles altos de triglicéridos se asociaron con ECV recurrentes.(12) Lo que indicaría su asociación con el riesgo residual.

Un análisis publicado en marzo de 2018, observó que los pacientes con alto RCV con buen control del c-LDL y con triglicéridos de  $\geq 150$ mg/dl tenían peores resultados cardiovasculares en comparación con los pacientes con concentraciones menores de triglicéridos.(13)

En relación al c-HDL, los niveles bajos de forma aislada no se han asociado a un aumento del RCV, pero si existe aumento del RCV cuando se acompañan alteraciones de los otros lípidos como c-LDL o triglicéridos. Además, el aumento del c-HDL disminuye el RCV cuando también disminuyen las concentraciones de otros lípidos.(14)

La diabetes que también es un factor de RCV importante está asociada además a dislipidemia y un estado de lipotoxicidad persistente, generando mayor aterosclerosis y aumentando el RCV. Se ha calculado que acorta la expectativa de vida en 6 años, asociado en el 58% por un exceso de muertes cardiovasculares.(15)

La hipertrigliceridemia en ayunas y postprandial se asocian a ECV y muerte. Se ha observado que, en la transición de la normogluemia, prediabetes y diabetes el perfil de ácidos grasos libres es cada vez más anómalo, la resistencia a la insulina y el déficit de la insulina generan mayor lipólisis. Además, en la diabetes el metabolismo de los triglicéridos está alterado volviéndose más aterogénicos. Dado que en los estados de hipergluemia aumenta la producción de radicales libres, hay mayor oxidación de LDL. En los individuos con diabetes el efecto antioxidante y beneficioso del HDL sería menor.(16)



## **2.3. Tratamiento farmacológico.**

### **2.3.1. Estatinas.**

La evidencia demuestra que la terapia con estatinas reduce el riesgo de ECV mayores; los beneficios absolutos dependen del riesgo absoluto y de las reducciones absolutas del c-LDL que se alcanzan. Se ha demostrado que la terapia con estatinas reduce el riesgo de ECV durante cada año en que se sigue tomando, por lo que se obtendrían mayores beneficios absolutos con una terapia más prolongada.(17)

Además, los beneficios de las estatinas persisten con el tiempo aun después de suspender el fármaco, disminuyendo los ECV, la mortalidad por causa cardiovascular y por lo tanto aumentando la sobrevida largo plazo. Por lo que sería razonable en pacientes con menor riesgo y en etapas tempranas aumentando la expectativa de vida.(18)(19)

El estudio HOPE-3 en el que se incluyeron más de 12000 pacientes en prevención primaria con RCV intermedio y con c-LDL <130mg/dl demostró que rosuvastatina 10mg/día redujo de manera significativa los ECV (IAM, ACV isquémico, revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca), la mortalidad por causas cardiovasculares y el número de hospitalizaciones por ECV; no hubo eventos adversos significativos.(20)

Un metaanálisis de 1556 participantes donde se comparó atorvastatina y rosuvastatina en la aterosclerosis coronaria, indicó que rosuvastatina ofrece una mayor reducción del volumen de la placa de ateroma y mayor reducción de los niveles de c-LDL. Aunque el grado de reducción del volumen de la placa no estuvo relacionado con el grado de disminución del c-LDL. Sin embargo, no se tiene datos acerca de la disminución de los ECV en relación a estos resultados.(21)

Se ha demostrado que en los pacientes diabéticos el uso de estatinas (simvastatina, pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina) y fenofibrato reducen en hasta 23% el riesgo de retinopatía diabética, además retrasa la progresión y la necesidad de tratamiento de la misma. Siendo la eficacia de ambos similar.(22)

El uso de estatinas en pacientes de 75 años o más no debe basarse en el riesgo ya que no están bien establecidos en este grupo de edad, sino más bien debe tomarse en cuenta los factores de riesgo presentes y comorbilidades, ya que existe aumento del RCV conforme

aumenta la edad. Por lo que podrían beneficiarse este grupo de pacientes del uso de estatinas dependiendo de sus factores de riesgo de ECV. Es razonable el uso de estatinas ya que resulta menos costoso en comparación con el manejo de un ECV, resultando más rentable y ahorrando costos; siempre teniendo en cuenta la relación riesgo/beneficio, como comorbilidades, fragilidad, esperanza de vida.(23)

Rafel Ramos, Marc Comas-Cufí, et al., compararon el efecto protector de las estatinas en pacientes diabéticos y no diabéticos  $\geq 75$  años indicando que fue capaz de reducir los ECV un 24% y la mortalidad por cualquier causa un 16% en los pacientes diabéticos entre 75 y 84 años, pero este efecto fue mucho menor en edades mayor; en los pacientes no diabéticos no se observó efecto protector en ningún grupo etario.(24)

Las estatinas también disminuyen las complicaciones cardiovasculares y la mortalidad de origen vascular en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y este efecto es mayor cuando existe mayor reducción del c-LDL, pero el efecto protector disminuye conforme lo hace la función renal, principalmente las complicaciones coronarias y accidente cerebrovascular y no se observan beneficios en pacientes en diálisis.(25) Debido al mayor riesgo de efectos adversos musculares en pacientes con ERC al utilizar estatinas a mayores dosis, se esperaría que el ajuste de dosis en estos pacientes conforme disminuye la función renal conlleve a menor reducción del c-LDL y con ello menor efecto protector cardiovascular.

En cuanto al sexo las estatinas han demostrado tener similar eficacia y tolerabilidad tanto en hombres como en mujeres con RCV equivalente.(26)

Se realizó un análisis de diferentes guías clínicas del manejo de la dislipidemia, en el que se incluyeron aproximadamente 46000 participantes que fueron asignados en grupos para seguir las pautas de prevención primaria de las diferentes guías durante un periodo de 10 años, observó que las pautas en donde más personas fueron tratadas con estatinas hubo menor porcentaje de ECV. Es decir que se podría prevenir más ECV si se respalda el uso más amplio de estatinas en los pacientes en prevención primaria.(27)

Sin embargo, se ha observado que más del 50% de los pacientes que reciben estatinas lo hacen en dosis insuficientes, principalmente los pacientes en los que está indicado estatinas

de alta intensidad.(28) Esto puede deberse a la inercia médica, con falta de ajuste de dosis una vez iniciado el tratamiento.

### **2.3.2. Ezetimibe.**

Este medicamento ha demostrado reducir los niveles de c-LDL y ECV añadido a la terapia con estatinas en prevención secundaria. Generalmente se indica su utilización para alcanzar los objetivos lipídicos asociado a estatinas.

En prevención primaria se recomienda la terapia con Ezetimibe en pacientes con alto RCV (diabetes, hipercolesterolemia familiar) que no alcanzan objetivos con estatinas sola, ya que ha demostrado mayores beneficios cardiovasculares en este contexto. Por lo que está indicado en combinación con estatinas o intolerancia a las mismas. Aunque también ha demostrado beneficios en monoterapia.(29)(30)

Además, se ha indicado que el uso de Ezetimibe en monoterapia en pacientes de edad avanzada ( $\geq 75$  años), con c-LDL elevado y con alto RCV reduce los ECV. Sin observarse cambios en la mortalidad por todas las causas.(31), por lo que parece una opción segura en estos pacientes, no se han observado efectos adversos significativos.

### **2.3.3. Inhibidores PCSK9.**

Estos fármacos han demostrado reducir el c-LDL en 36% al 59% asociados a la terapia con estatinas. En los primeros estudios clínicos evolocumab demostró reducir los niveles de c-LDL de manera significativa a corto plazo asociado o no a estatinas o ezetimibe; y en pacientes que presentan intolerancia a las estatinas evolocumab presentó mayores reducciones de c-LDL y menos efectos adversos musculares en comparación con ezetimibe. (32)(33)(34)

Además, el programa OSLER demostró que evolocumab asociado a la terapia estándar no solo reduce los niveles de c-LDL en 61% comparado con terapia estándar sola, sino que también reduce los ECV de manera significativa a largo plazo.(35)

En los pacientes con HF también ha demostrado disminuir el c-LDL en 60% en monoterapia y con efectos adversos muscular no significativos en comparación con placebo.(36)

Alirocumab también está respaldado por evidencia que demuestra que disminuye eficazmente el c-LDL y es mejor tolerado que ezetimibe y estatinas.(37) Además, en un estudio de más de 5000 pacientes que recibieron Alirocumab las reducciones de c-LDL <25mg/dl no se asociaron a eventos adversos graves ni alteraciones neurocognitivas.(38)

De igual manera se ha observado que reduce los ECV en un 24% cuando se combina con estatinas o ezetimibe y con reducciones de c-LDL < 50mg/dl. Sin embargo, no se tiene evidencia de que valores menores se asociarían a mayor disminución de eventos adversos cardiovasculares graves.(39)

#### **2.3.4. Fibratos.**

Esta clase de fármacos están indicados para el manejo de la hipertrigliceridemia. Los fibratos han demostrado poco beneficio cardiovascular; se ha observado que reduce la enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia y c-HDL bajos (40) En este contexto pemafibrato en pacientes diabéticos, ha demostrado que reduce de los triglicéridos, aumenta el c-HDL y además se acompaña de disminución de resistencia a la insulina; con buena tolerabilidad al fármaco.(41) Por lo tanto, también se esperaría que muestre beneficio en la reducción de eventos cardiovasculares en este contexto.

Actualmente las guías de práctica clínica recomiendan un posible uso en pacientes con triglicéridos >200mg/dl y c-HDL bajo. Es posible que aporten beneficios cardiovasculares en estos pacientes. Aunque no se han observado cambios en la mortalidad total y mortalidad coronaria. (4)

Existe recomendación más fuerte con triglicéridos  $\geq$  500mg/dl debido al riesgo elevado de pancreatitis. No se recomienda la combinación con Estatinas ya que no ha demostrado beneficio cardiovascular, y puede aumentar el riesgo de miositis y rabdomiólisis principalmente con gemfibrozilo.(42)

#### **2.3.5. Omega-3.**

El uso de suplementos de omega-3 (1gr) para el manejo de la hipertrigliceridemia en pacientes diabéticos (considerados con alto riesgo cardiovascular) no ha demostrado ningún beneficio en reducir los ECV a largo plazo a pesar de reducir los triglicéridos.(43)

En un metaanálisis de aproximadamente 78000 participantes tampoco se observó ningún beneficio cardiovascular con el uso de suplementos de omega 3 (1gr) tanto en prevención primaria como secundaria. (44)

Así mismo en pacientes sin diabetes no se ha observado ninguna reducción de ECV con el uso de omega-3.(45)

En contraposición a la evidencia previa, en un estudio de más de 8000 participantes con alto RCV (diabetes más otros factores de riesgo o ECV establecida) que tomaron suplementos de omega-3 a dosis altas (4gr/día) y que tenían hipertrigliceridemia a pesar del manejo con estatinas, se observó una reducción de los eventos y la mortalidad cardiovascular.(46) Estos resultados son respaldados por un metaanálisis en el que se observó reducción de enfermedad coronaria en pacientes con o sin enfermedad coronaria previa, siendo más significativo cuando existen niveles altos de c-LDL o triglicéridos.(47)

Se encuentran aún en debate el uso de suplementos de omega-3 en prevención primaria dada la evidencia disponible; aunque el uso de dosis alta podría reducir la incidencia de ECV sobre todo en los pacientes con alto RCV.

### **2.3.6. Fármacos para incrementar el c-HDL.**

En un metaanálisis en que se evaluó el uso de fármacos para aumentar el c-HDL y su efecto sobre los eventos cardiovasculares; a pesar de aumentar eficazmente los niveles de c-HDL no se redujo la mortalidad por cualquier causa, cardiopatía isquémica o ACV.(48)

Debido a la limitada evidencia de la eficacia en la intervención farmacológica del c-HDL bajo se recomienda considerarlo como un componente de riesgo global y no como un objetivo terapéutico específico. Por lo tanto, las guías no recomiendan el manejo farmacológico para su incremento, por la falta de estudios que indiquen su eficacia en reducir el RCV. El manejo del c-LDL y triglicéridos también aumentan el c-HDL junto al manejo no farmacológico.(29)(42)

### 3. CONCLUSIONES

La dislipidemia está asociada de forma independiente y persistente al aumento del riesgo cardiovascular, siendo proporcional al incremento de c-LDL; dentro de esto la hipercolesterolemia familiar aumenta de manera importante el riesgo de enfermedad cardiovascular prematura, junto a la diabetes que se encuentra directamente relacionada con la dislipidemia y la presencia de riesgo residual.

Tanto las estatinas, ezetimibe y los inhibidores del PCSK9 ha demostrado reducir significativamente los eventos cardiovasculares y buen perfil de seguridad, siendo para las estatinas este efecto acumulativo y a largo plazo, con disminución de la mortalidad. Estatinas y ezetimibe muestran beneficio y seguridad en pacientes  $\geq 75$  años con diabetes e IRC moderada.

Mientras tanto los fibratos, suplementos de omega-3 y fármacos para elevar el c-HDL no demuestran ningún beneficio cardiovascular evidente, salvo el beneficio relacionado a hipertrigliceridemia. Por lo que no se indica su uso en pacientes sin hipertrigliceridemia. Aunque las dosis altas de suplementos de omega-3 podrían reducir los eventos cardiovasculares en pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto con c-LDL y triglicéridos elevados. Por lo que debería tenerse en cuenta en estos pacientes.



#### 4. BIBLIOGRAFÍA.

1. Ramiro M, Lifshitz A, Cherem JH. El Internista. 4ta ed. Mexico: Medicina Interna de México; 2013. 469-70 p.
2. Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney M-T, et al. Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. Rev Española Cardiol [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2019 Jan 15];69(10):939.e1-939.e87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893216304146>
3. Bath P, Dretler A, Gdowski M, et al, editors. Manual Washington de Terapéutica Médica. 35° ed. Barcelona-España. Wolters Kluwer. 2017. 84 p.
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. Rev Española Cardiol [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2019 Jan 15];70(2):115.e1-115.e64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893217300027>
5. Perak AM, Ning H, De Ferranti SD, Gooding HC, Wilkins JT, Lloyd-Jones DM. Long-term risk of atherosclerotic cardiovascular disease in US adults with the familial hypercholesterolemia phenotype. Circulation. 2016;134(1):9–19.
6. Ference BA, Robinson JG, Brook RD, Catapano AL, Chapman MJ, Neff DR, et al. Variation in *PCSK9* and *HMGCR* and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes. N Engl J Med [Internet]. 2016;375(22):2144–53. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1604304>
7. Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, Oliva B, García-Ruiz JM, Mendiguren J, et al. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. J Am Coll Cardiol. 2017;70(24):2979–91.
8. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. JAMA - J Am Med Assoc. 2016;316(12):1289–97.

9. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kołodziejczak M, Andreotti F, Bliden K, et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering a systematic review and meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;319(15):1566–79.
10. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet.* 2014;384(9943):626–35.
11. X. W. Plasma Triglyceride is a predictive factor for arterial stiffness: A community-based 4.8-year prospective study Abstract. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2015;66(16 SUPPL. 1):C114–5. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed17&NEWS=N&AN=72089470>
12. Schwartz GG, Abt M, Bao W, Demicco D, Kallend D, Miller M, et al. Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(21):2267–75.
13. Toth P, Granowitz C, Hull M, Liassou D, Anderson A, Philip S. Triglycerides  $\geq 150$  Mg/Dl Associated With Greater Risk of Cardiovascular Events, Costs and Resource Utilization in High-Risk Statin-Treated Patients With Controlled Low-Density Lipoprotein Cholesterol: a Real-World Analysis. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2018;71(11):A1444. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109718319855>
14. Bartlett J, Predazzi IM, Williams SM, Bush WS, Kim Y, Havas S, et al. Is isolated low high-density lipoprotein cholesterol a cardiovascular disease risk factor? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016;9(3):206–12.
15. Gimeno Orna JA. Complicaciones macrovasculares de la diabetes. Evaluación del riesgo cardiovascular y objetivos terapéuticos. Estrategias de prevención y tratamiento. *Med [Internet].* 2016;12(17):947–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2016.09.002>
16. Tomkin GH, Owens D. Diabetes and dyslipidemia: Characterizing lipoprotein metabolism. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2017;10:333–43.

17. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* [Internet]. 2016;388(10059):2532–61. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5)
18. Packard CJ, Ford I. Long-term follow-up of lipid-lowering trials. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26(6):572–9.
19. Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, Godec T, Collier T, Pocock S, et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2018;392(10153):1127–37. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31776-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31776-8)
20. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;374(21):2021–31. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1600176>
21. Qian C, Wei B, Ding J, Wu H, Cai X, Li B, et al. Meta-analysis Comparing the Effects of Rosuvastatin Versus Atorvastatin on Regression of Coronary Atherosclerotic Plaques. *Am J Cardiol* [Internet]. 2015;116(10):1521–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.08.010>
22. Kawasaki R, Konta T, Nishida K. Lipid-lowering medication is associated with decreased risk of diabetic retinopathy and the need for treatment in patients with type 2 diabetes: A real-world observational analysis of a health claims database. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20(10):2351–60.
23. Mortensen MB, Falk E. Primary Prevention With Statins in the Elderly. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(1):85–94.
24. Ramos R, Comas-Cufí M, Martí-Lluch R, Balló E, Ponjoan A, Alves-Cabratosa L, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: Retrospective cohort study. *BMJ*.

- 2018;362:1–4.
25. 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* [Internet]. 2016;4(10):829–39. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30156-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30156-5)
  26. Fulcher J, O’Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2015;385(9976):1397–405. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61368-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4)
  27. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Comparison of five major guidelines for statin use in primary prevention in a contemporary general population. *Ann Intern Med*. 2018;168(2):85–92.
  28. Navar AM, Wang TY, Li S, Robinson JG, Goldberg AC, Virani S, et al. Lipid management in contemporary community practice: Results from the Provider Assessment of Lipid Management (PALM) Registry. *Am Heart J* [Internet]. 2017;193:84–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2017.08.005>
  29. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073510971839034X>
  30. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE - *EXECUTIVE SUMMARY*. *Endocr Pract* [Internet]. 2017;23(4):479–97. Available from:

<http://journals.aace.com/doi/10.4158/EP171764.GL>

31. Hidenori Arai, Jun Sasaki, Koutaro Yokote, Masanari Kuwabara, Kazumasa Harada, et al. Ezetimibe in Prevention of Cerebral- and Cardiovascular Events in Middle- to High-Risk, Elderly (75 Years Old or Over) Patients With Elevated LDL-Cholesterol: A Multicenter, Randomized, Controlled, Open-Label Trial [Internet]. American Heart Association. 2018 [cited 2019 Jan 15]. Available from: <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4682/presentation/59405>
32. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillstol MJ, Toth PD, Burgess L, et al. A 52-Week Placebo-Controlled Trial of Evolocumab in Hyperlipidemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370(19):1809–19. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1316222>
33. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: The GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2541–8.
34. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: The GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(15):1580–90.
35. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372(16):1500–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1500858>
36. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2015;385(9965):331–40. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61399-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61399-4)
37. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, et al.

- Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6):758–69.
38. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, et al. Safety of Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels With Alirocumab: Pooled Data From Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(5):471–82.
  39. Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, Porchy R, Bessac L, Minini P, et al. Reductions in Atherogenic Lipids and Major Cardiovascular Events: A Pooled Analysis of 10 ODYSSEY Trials Comparing Alirocumab with Control. *Circulation*. 2016;134(24):1931–43.
  40. Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, Corson M, Largay J, Leiter LA, et al. Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes. *JAMA Cardiol*. 2017;2(4):370–80.
  41. Araki E, Yamashita S, Arai H, Yokote K, Satoh J, Inoguchi T, et al. Effects of pemafibrate, a novel selective PPAR $\alpha$  modulator, on lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes and hypertriglyceridemia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2018;41(3):538–46.
  42. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* [Internet]. 2019;42(suplemento 1):S102–23. Available from: [http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement\\_1/S103](http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S103)
  43. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* [Internet]. 2018; 379(16):1540-50. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1804989>
  44. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, et al. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks meta-analysis of 10 trials involving 77 917 individuals. *JAMA Cardiol*. 2018;3(3):225–34.
  45. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Marine n-3



- Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;380(1): 23-32. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1811403>
46. 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* [Internet]. 2018;11–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30415628>
47. Alexander DD, Miller PE, Van Elswyk ME, Kuratko CN, Bylsma LC. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Prospective Cohort Studies of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Long-Chain Omega-3 Fatty Acids and Coronary Heart Disease Risk. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2017;92(1):15–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.10.018>
48. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: Meta-analysis of randomised controlled trials including 117 411 patients. *BMJ* [Internet]. 2014;349(July):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.g4379>