



Consenso de la Sociedad Mexicana de Cardiología en el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y aterosclerosis

Mexican guidelines in the diagnosis and treatment of dyslipidemias and atherosclerosis. Statement of the Mexican Society of Cardiology.

Abel A Pavía L,¹ Carlos Aguilar S²

Comité Ejecutivo: Eric Alexanderson R,³ Miguel Ahumada A,⁴ Marco Alcocer G,⁵ José Luis Arenas,⁶ Lorena del Rosario Arenas A,⁶ Oscar Borges V,⁷ Mario A Benavides,⁸ Ernesto Cardona,⁹ Jorge Cortés L,¹⁰ Jorge Cossio,⁴ Josué Elías,⁴ Blanca Garfío,¹¹ Eduardo Hernández,³ Agustín Lara E,¹² Miguel Ángel Méndez B,¹³ Enrique Morales V,¹⁴ Armando Muñoz V,¹⁵ Vanina Pavía,¹⁶ Juan Verdejo P³

¹ Centro Médico ABC, Ciudad de México.

² Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Ciudad de México.

³ Instituto Nacional de Cardiología, Ciudad de México.

⁴ Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

⁵ Hospital Ángeles Querétaro, Querétaro, México.

⁶ Hospital Ángeles SLP, SLP, México.

⁷ Hospital Español de México, Ciudad de México.

⁸ Práctica privada, Monterrey, Nuevo León, México.

⁹ Hospital Ángeles del Carmen, Guadalajara, Jalisco.

¹⁰ SOCIME Sociedad de Cardiología Intervencionista Mexicana.

¹¹ Hospital CIMA, Chihuahua, Chihuahua, México.

¹² Salubrista, Colima, Col., México.

¹³ Cardiólogo, práctica privada, Puebla, Pue., México.

¹⁴ Cardiólogo, práctica privada, Aguascalientes, Ags., México.

¹⁵ Cardiólogo, práctica privada, Metepec, Estado de México.

¹⁶ Nutrióloga, práctica privada, Ciudad de México.

Recibido: 10 de noviembre 2019

Aceptado: 23 de diciembre 2019

Correspondencia

Abel Pavía
vanina@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

Pavía LA, Aguilar SC y col. Consenso de la Sociedad Mexicana de Cardiología en el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y aterosclerosis. Med Int Méx. 2020 mayo-junio;36(3):390-413. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i3.3671>

Resumen

Las complicaciones derivadas del proceso de aterosclerosis, como la cardiopatía isquémica y la enfermedad vascular cerebral, representan las principales causas de muerte en México. El perfil epidemiológico de los trastornos metabólicos de lípidos en nuestra población se caracteriza por concentraciones bajas de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) e hipertrigliceridemia y están relacionados con el índice de masa corporal. La dislipidemia aterogénica es un componente del síndrome metabólico y es muy común en la diabetes mellitus tipo 2. La Sociedad Mexicana de Cardiología, a través de un grupo de expertos, recomienda la evaluación del riesgo cardiovascular a través de la escala Globorisk y emite recomendaciones en el diagnóstico, estratificación y tratamiento de las dislipidemias y la aterosclerosis.

PALABRAS CLAVE: Aterosclerosis; riesgo cardiovascular; aterogénico; dislipidemia.

Abstract

Coronary artery disease and ischemic stroke represent the first cause of mortality in Mexico. Epidemiological data suggest that the most common lipid abnormalities are low HDL-C levels and hypertriglyceridemia both related to an increase in BMI. The Mexican Society of Cardiology organized an expert panel to manifest our own guidelines in the diagnosis, evaluation and treatment of dyslipidemias and atherosclerosis.

KEYWORDS: Atherosclerosis; Cardiovascular risk; Atherogenic; Dyslipidemia.



ANTECEDENTES

Las enfermedades cardiovasculares representan una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad general en el mundo y en México. Suele considerarse que las enfermedades crónicas afectan principalmente a las personas de edad avanzada, actualmente sabemos que casi la mitad de las muertes por enfermedades crónicas se producen de manera prematura en personas de menos de 70 años y una cuarta parte de esas defunciones ocurren en personas de menos de 60 años. Además, en los países de ingresos medianos y bajos, los adultos mayores son especialmente vulnerables a las enfermedades crónicas no transmisibles. En estos países las personas tienden a padecer enfermedades a edades más tempranas, sufrirlas durante más tiempo y fallecer antes que en los países de ingresos altos. Se calcula de manera comparativa que en estas poblaciones las enfermedades cardiovasculares reducen la expectativa de vida siete años.¹

La reproducción experimental del proceso de aterosclerosis al alimentar animales de experimentación con dietas altas en grasas saturadas hace más de un siglo²⁻⁴ llevó a varios investigadores durante el siglo XX a estudiar el metabolismo de lípidos; mediante el uso de la técnica de ultracentrifugación, el colesterol se separaba en dos fracciones claramente identificables, la primera flotaba en la superficie del suero después y se identificó como una mezcla de proteínas, fosfolípidos y colesterol, a la que Gofman denominó *low density lipoprotein* o lipoproteína de baja densidad, conocida como LDL, y otra fracción, también de carácter lipoproteico, de mayor densidad, denominada *high density lipoprotein* o lipoproteína de alta densidad, que hoy conocemos como HDL.⁵ El conocimiento en esta área, aunado a los hallazgos histopatológicos, permitió entender la génesis de la aterosclerosis,⁶ causa de la enfermedad coronaria, vascular cerebral de tipo isquémica y la enfermedad vascular periférica. Los estudios de intervención clínica

han mostrado que estas complicaciones pueden prevenirse. Las decisiones de cuándo iniciar acciones específicas son guiadas a través de la estimación de la probabilidad de sufrir un evento en un tiempo determinado, por lo que las acciones preventivas pueden reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular.⁷

El objetivo de este manuscrito es adecuar la estratificación de riesgo a nuestras propias características poblacionales y emitir recomendaciones con objetivos terapéuticos en el control de lípidos y del resto de factores de riesgo con la intención de mejorar la calidad de atención médica y prevenir las complicaciones derivadas del proceso de aterosclerosis en nuestra sociedad.

Situación actual en México

Encuestas nacionales de salud

Datos de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas y de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA 2000), de la Secretaría de Salud, reveló en ese momento una prevalencia nacional de hipercolesterolemia de 43.3%, de hipertensión arterial de 30.05%, de diabetes mellitus de 10.75%, de obesidad de 24.4% y de tabaquismo de 36.6% (**Cuadro 1**).⁸

Las dislipidemias, la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares

Cuadro 1. Prevalencia de factores de riesgo en la población mexicana

	Porcentaje
Hipercolesterolemia	43.3
Hipertensión arterial	30
Diabetes mellitus tipo 2	10.7
Obesidad	24.4
Tabaquismo	36.6

Fuente: ENEC 1993-ENSA 2000.

tienen relación directa con la inactividad física y la alimentación inadecuada. La OMS estima que esta falta de actividad provoca más de dos millones de muertes al año, misma que, aunada al tabaquismo, es la causa de incluso 80% de las cardiopatías coronarias prematuras. Más de dos millones de muertes anuales son atribuibles al sedentarismo.⁹

En nuestro país la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2006 reveló que 40.4% de los adolescentes eran inactivos, 24.4% eran moderadamente activos y solo 35.2% eran activos;¹⁰ datos que contrastan con ENSANUT 2012, que demuestra la poca o nula actividad física en el grupo de niños y adolescentes de 10-14 años, de 58.6%; mientras que en el grupo de 15-18 años solo 22.7% eran inactivos, 18.3% moderadamente activos y 59% activos.¹¹

Datos epidemiológicos en población mexicana sugieren que la circunferencia de cintura > 90 cm en hombres y mujeres tiene valor predictivo de diabetes tipo 2 e hipertensión arterial.¹²

La talla baja en México (150 cm en mujeres y 160 cm en hombres) parece asumir un papel predictor de riesgo de diabetes, hipertensión arterial e hipercolesterolemia (HCL), probablemente por nutrición inadecuada en la infancia y factores genéticos. Los individuos de talla baja tienen una cantidad significativa más de grasa que los individuos de talla normal y con ello mayor riesgo de padecimientos crónicos.¹³

Dislipidemias

Los resultados de la ENEC-93 demuestran que la prevalencia de las dislipidemias es significativamente mayor en las personas con obesidad o sobrepeso que en el resto de la población. Sin embargo, la frecuencia de estas anomalías es similar en los dos grupos, dato que sugiere

que las dislipidemias deben buscarse intencionalmente en los casos con IMC > 25 kg/m². Las más frecuentes en esta encuesta fueron: las concentraciones bajas (menos de 35 mg/dL) de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en 36%, (46.2% en hombres y 28.7% en mujeres); la hipertrigliceridemia 24.3%, hipertrigliceridemia severa 2.9% y la hipercolesterolemia aislada (18.7%), con un punto de corte en las concentraciones de LDL \geq 160 mg/dL.¹⁴

El Estudio de las seis ciudades de la República Mexicana, realizado durante el periodo 2002-2004, reveló prevalencia de hipercolesterolemia (HCL) con punto de corte en colesterol total igual o mayor a 200 mg/dL de 43.3% de esta población con edad promedio de 44.1 años; el género femenino mostró prevalencia ligeramente mayor que el género masculino (44 vs 42.2%), pero estadísticamente significativa. El 33.2% de las mujeres encuestadas declararon ser menopáusicas y en este grupo, la prevalencia de HCL se incrementó en forma significativa a 59.7% ($p < 0.05$) y tuvo relación directa con el índice de masa corporal (IMC) y la diabetes mellitus tipo 2. De la misma manera, se observó mayor tasa de HCL en hipertensión arterial (**Cuadro 2**).¹⁵

En conclusión la prevalencia de dislipidemias en México tiene tres gradientes de cambio porcentual con significado estadístico: la edad, el índice de masa corporal y la existencia de diabetes mellitus tipo 2.

Datos de México en Latinoamérica. El estudio CARMELA (CARDIOVASCULAR Risk factor Multiple Evaluation in LatinAmerica)

En fechas recientes se realizó una encuesta de los factores de riesgo cardiovascular en siete ciudades latinoamericanas (estudio CARMELA, acrónimo de *CARDIOVASCULAR Risk factor Multiple Evaluation in LatinAmerica*).



Cuadro 2. Prevalencia de hipercolesterolemia por subgrupos edad, índice de masa corporal (IMC) y diabetes mellitus (DM) [población total = 120,000]

IMC (kg/m ²)	Grupos de edad					
	25-34		35-54		55-69	
	DM (-)	DM (+)	DM (-)	DM (+)	DM (-)	DM (+)
< 25	19	48.3	39.5	55.5	46.6	55.4
25-29	31.7	46.7	48.1	54.9	54.4	56.6
> 30	35.7	48.2	47.3	54.9	53.8	55.6
Promedio	28.4		46.8		53.5	

El promedio de colesterol total en la población estudiada fue de 202.9 mg/dL (IC95%: 200.2-205.5), pero mostró un claro efecto de edad, variando de 188.5 mg/dL (IC95%: 184.9-192.1) en el grupo de 25 a 34 años a 216.5 mg/dL (IC95%: 210.6-222.5) en el de 55 a 64 años. Los valores promedio fueron un poco mayores en los hombres (204.3 mg/dL; IC95%: 200.9-207.6) que en las mujeres (201.6 mg/dL; IC95%: 198.2-205.0). El valor promedio de C-HDL fue de 49.2 mg/dL (IC95%: 48.3-50.1), por último, los valores de triglicéridos promedio fueron de 183.9 mg/dL (IC95%: 175.2-192.6) con incremento significativo de 159.0 mg/dL (IC95%: 147.7-170.3) en los participantes más jóvenes a 200.6 mg/dL (IC95%: 185.9-215.2) en edades entre 55 y 64 años de edad. La diferencia por género fue significativa, pues en los hombres el promedio fue de 214.3 mg/dL (IC95%: 204.2-224.4) y cifras más altas que en las mujeres (157.2 mg/dL; IC95%: 148.8-165.6).

La prevalencia de hipercolesterolemia con punto de corte por arriba de 240 mg/dL fue solo de 16.4% (IC95%: 14.2-18.7); la proporción de HDL-C bajo se reportó en 22.6% (IC95%: 20.1-25.1), con mayor prevalencia en los hombres 35.2% (IC95%: 31.7-38.8) que en las mujeres 11.5% (IC95%: 8.7-14.4) y de manera inversa, la proporción de individuos con HDL-C bajo fue mayor en los grupos de edad más joven. Nuevamente, la prevalencia de hipertrigliceridemia

fue mayor en los hombres (43.3%) que en las mujeres (23%). También se observó incremento de triglicéridos en relación con la edad.¹⁶

Mortalidad cardiovascular en México. Datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS)

Los datos publicados en 2014 por la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud estimaron en 2011 un total de 114,793,341 habitantes en el país, de los que el porcentaje de la población entre 30 y 69 años fue de 41%. En este grupo, la tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular en hombres fue de 19% y por diabetes mellitus de 15%; en las mujeres la tasa por enfermedad cardiovascular fue de 19% y de diabetes mellitus de 22% (**Figura 1**).

La tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares de acuerdo con la OPS en el hombre fue de 129.5 por cada 100,000 habitantes y de 80.1 en mujeres. Con predominio de la cardiopatía isquémica como principal causa de muerte (**Figura 2**).^{17,18}

Cálculo de riesgo cardiovascular. Modelo de la Sociedad Europea de Cardiología

Modelo SCORE: Esta ecuación matemática permite conocer la probabilidad de un evento cardiovascular fatal en la comunidad europea.

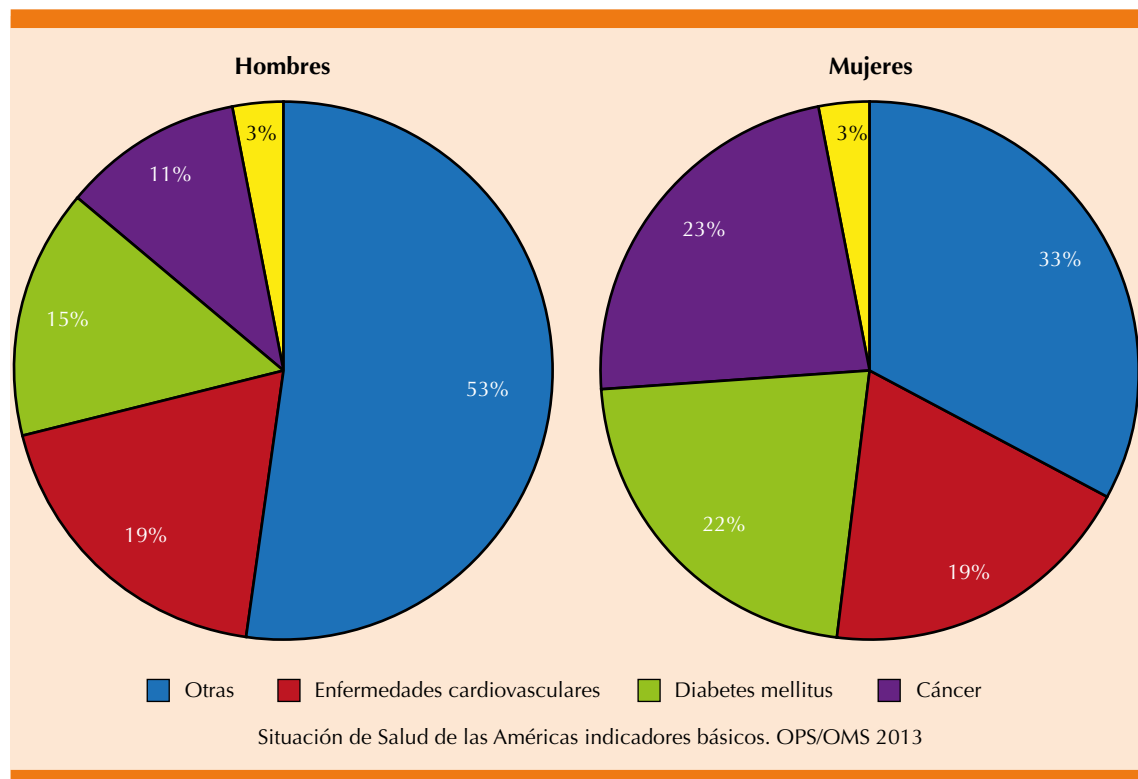


Figura 1. La mortalidad temprana en hombres por enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2 ocurren en 34% de la población; en la mujer la proporción entre las dos es aún mayor: 41%.

Para calcularla, esta ecuación incluye los siguientes parámetros: género, edad, tabaquismo, presión arterial y colesterol total medido en mmol/dL (**Figura 3**). El número obtenido representa la tasa de mortalidad calculada a 10 años. Para conocer el número total de eventos además de la mortalidad cardiovascular, se multiplica este número por 4 en hombres y por 3 en mujeres. En caso de concentración de colesterol de alta densidad (C-HDL) bajo la tabla recalcula la probabilidad del evento.¹⁹

Modelo Globorisk: Este modelo de estratificación de riesgo ha sufrido una recalibración para ser utilizado en otros países. Basados en las tablas anteriores y utilizando datos de encuestas nacionales en 11 países de diferentes regiones del mundo: China, República Checa, Dinamarca,

Inglaterra, Irán, Japón, Malawi, México, Corea del Sur, España y Estados Unidos, un grupo de investigadores de la Universidad de Harvard, del Reino Unido y de los países incluidos realizaron tablas para cada país; de donde se obtiene una validación con probabilidad estadística mayor a 70% para estimar los eventos fatales cardiovasculares y cerebrovasculares a 10 años. Mientras la prevalencia de alto riesgo de muerte fue muy baja en Corea del Sur, España y Dinamarca, donde solo de 5 a 10% de la población mostró tener riesgo de probabilidad de muerte de 10%, el porcentaje de hombres con riesgo bajo (< 3% de eventos en 10 años) fue de 62 a 76% y en las mujeres de 79 a 82%. En contraste, la proporción de personas en riesgo de muerte cardiovascular más alto se observó en China y México. En el primero, 33% de los hombres y 28% de las mu-

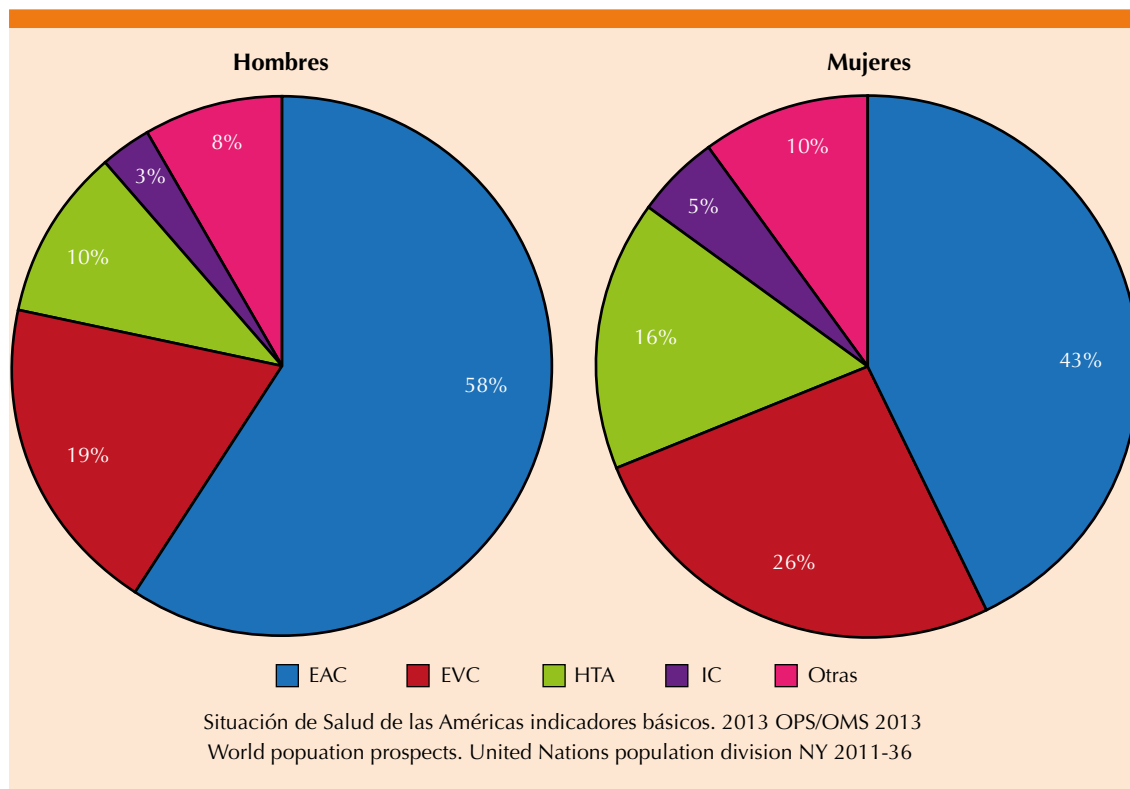


Figura 2. Entre las enfermedades cardiovasculares, la cardiopatía isquémica (EAC) representa la principal causa de muerte en ambos géneros seguida de la enfermedad vascular cerebral (EVC) y en menor proporción la hipertensión arterial (HTA) y la insuficiencia cardíaca (IC).

eres calificaron a riesgo muy alto. De nuestra población el porcentaje de riesgo muy alto fue de 15% en hombres y de 11% en mujeres y la tasa de riesgo bajo en hombres fue de 54% y de 68% en mujeres. A diferencia de la escala SCORE se agregaron, además de los parámetros considerados, la diabetes mellitus (**Figura 4**).²⁰

Actualización del panel de expertos del American College of Cardiology: importancia de la terapia diferente a las estatinas en la reducción de colesterol LDL en el riesgo de enfermedad cardiovascular por aterosclerosis

Las guías del ACC/AHA publicadas en 2013 recomendaron la prescripción de estatinas en dosis moderadas a altas en los cuatro grupos definidos

de prevención primaria y secundaria, con ajuste de dosis de acuerdo con el perfil clínico de la persona: efectos adversos del fármaco, edad avanzada, interacciones farmacológicas y comorbilidades. El panel consideró que una determinación en ayuno inicial de colesterol total, triglicéridos, HDL y C-LDL calculado, seguida de una segunda 4 a 12 semanas después de haber iniciado una estatina eran necesarias para determinar la respuesta y el apego al tratamiento, con seguimiento de 3 a 12 meses de acuerdo con la respuesta observada.²¹

Para esta fecha de publicación de las guías no se tenían los resultados de varios estudios, como el HPS2-TRIVE, que no demostró beneficio de la combinación niacina-laropiprant sobre simvastatina.²² El estudio IMPROVE-IT, publicado en

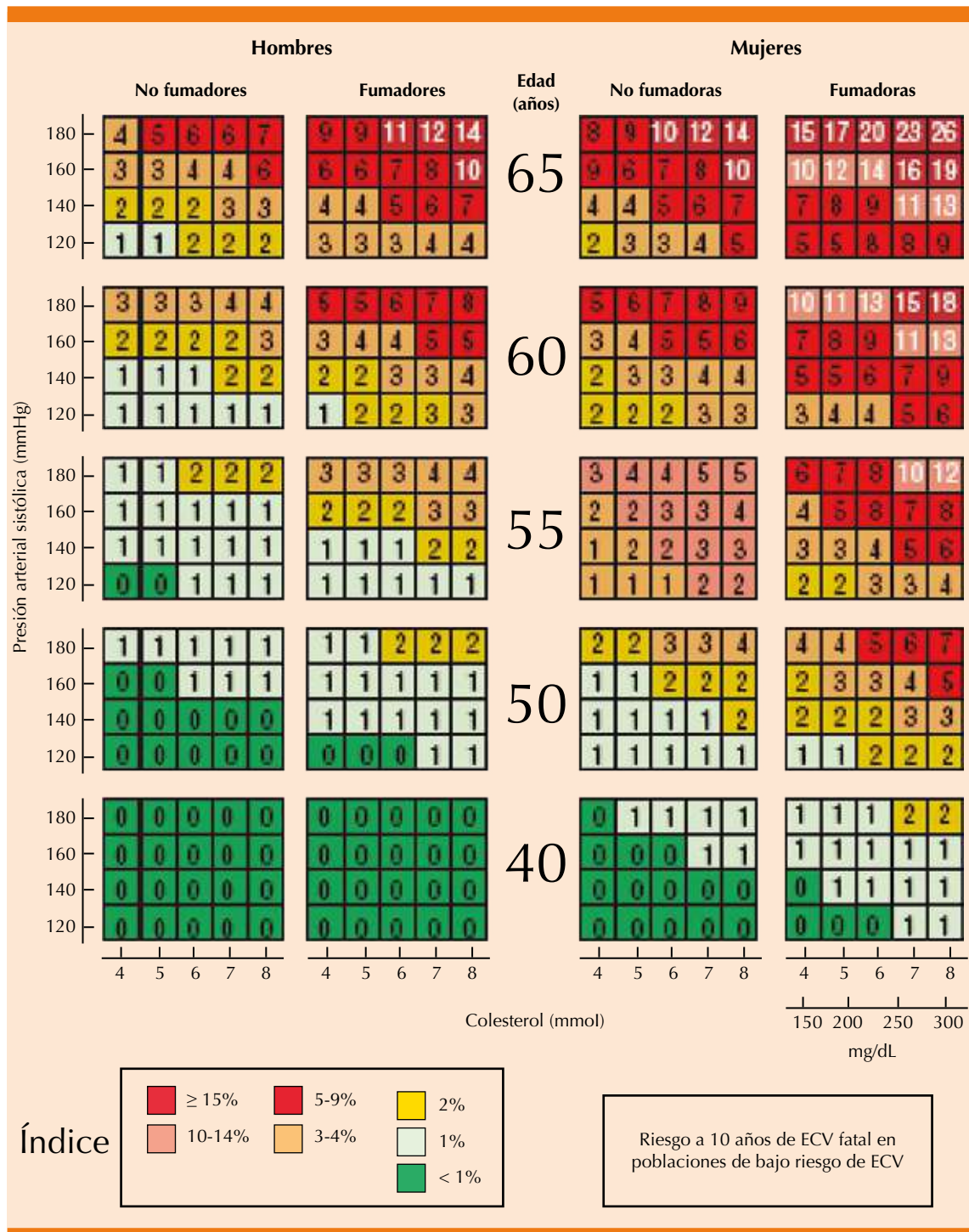


Figura 3. Escala de riesgo SCORE elaborada por la Sociedad Europea de Cardiología. ECV: enfermedad cardiovascular.



Figura 4. Modelo matemático Globorisk con validación para la población mexicana.

2015, demostró mayores reducciones en C-LDL al agregar ezetimiba a una dosis moderada de simvastatina, en comparación con la monoterapia, en pacientes que ingresaron al hospital por un síndrome coronario agudo. Esta combinación demostró cambios estadísticamente significativos de colesterol, pero reducciones modestas en el número de eventos en un periodo de siete años.²³

La actualización de este documento obedece a la presentación de los resultados de los estudios de morbilidad y mortalidad con medicamentos de una nueva clase terapéutica que inciden sobre la inhibición de la PCSK9 (**Figura 5**). Los dos aprobados por la Dirección de Alimentos y Fár-

macos de Estados Unidos (FDA) son alirocumb y evolocumab. Estos anticuerpos reducen en proporciones mayores que las estatinas las concentraciones de C-LDL con resultados favorables a corto plazo (uno a dos años). Las **Figuras 6 a 10** muestran los algoritmos propuestos por este grupo para la población americana.²⁴

Diferencias en estratificación de riesgo y objetivos terapéuticos entre la Sociedad Americana de Endocrinología Clínica y la Sociedad Europea de Cardiología

En las últimas dos décadas diversos estudios clínicos con estatinas han comprobado el beneficio

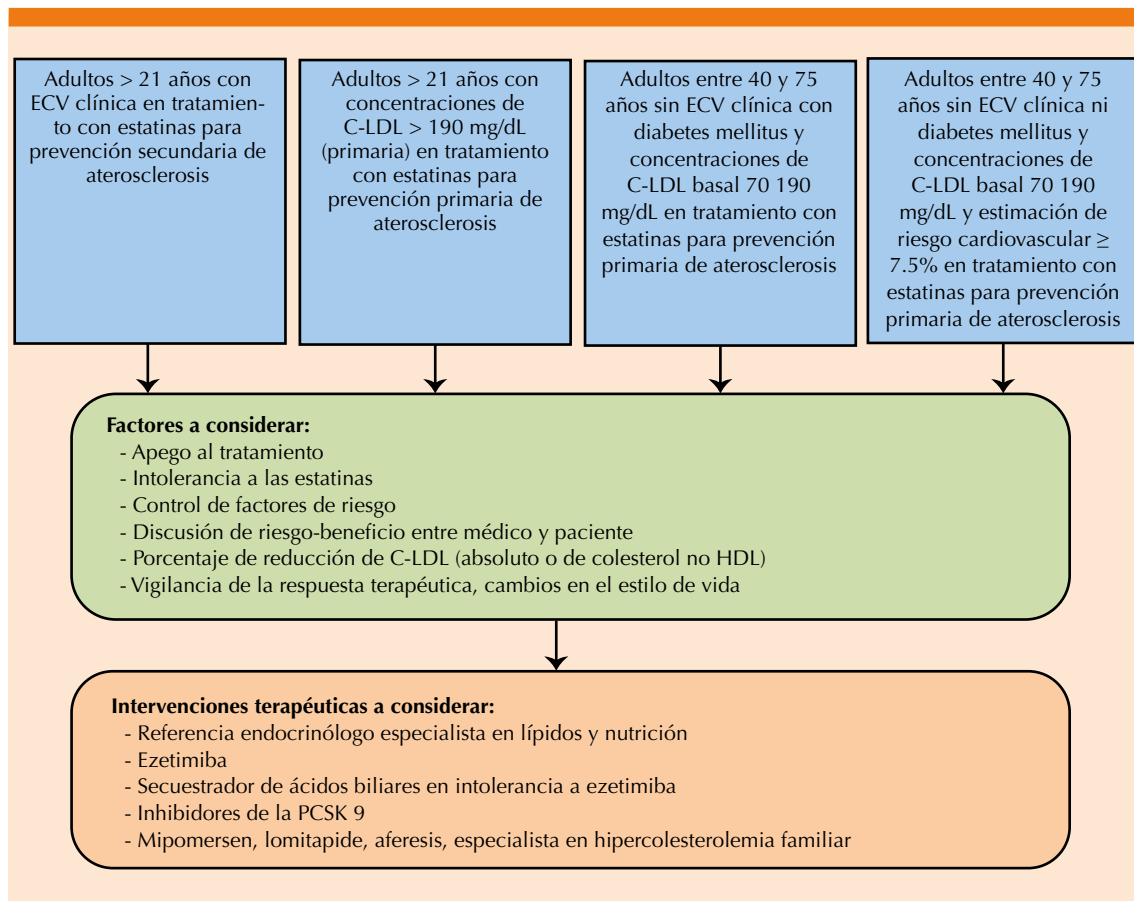


Figura 5. Recomendaciones del Colegio Americano de Cardiología (ACC/2017) de acuerdo con cifras de colesterol LDL y riesgo cardiovascular.

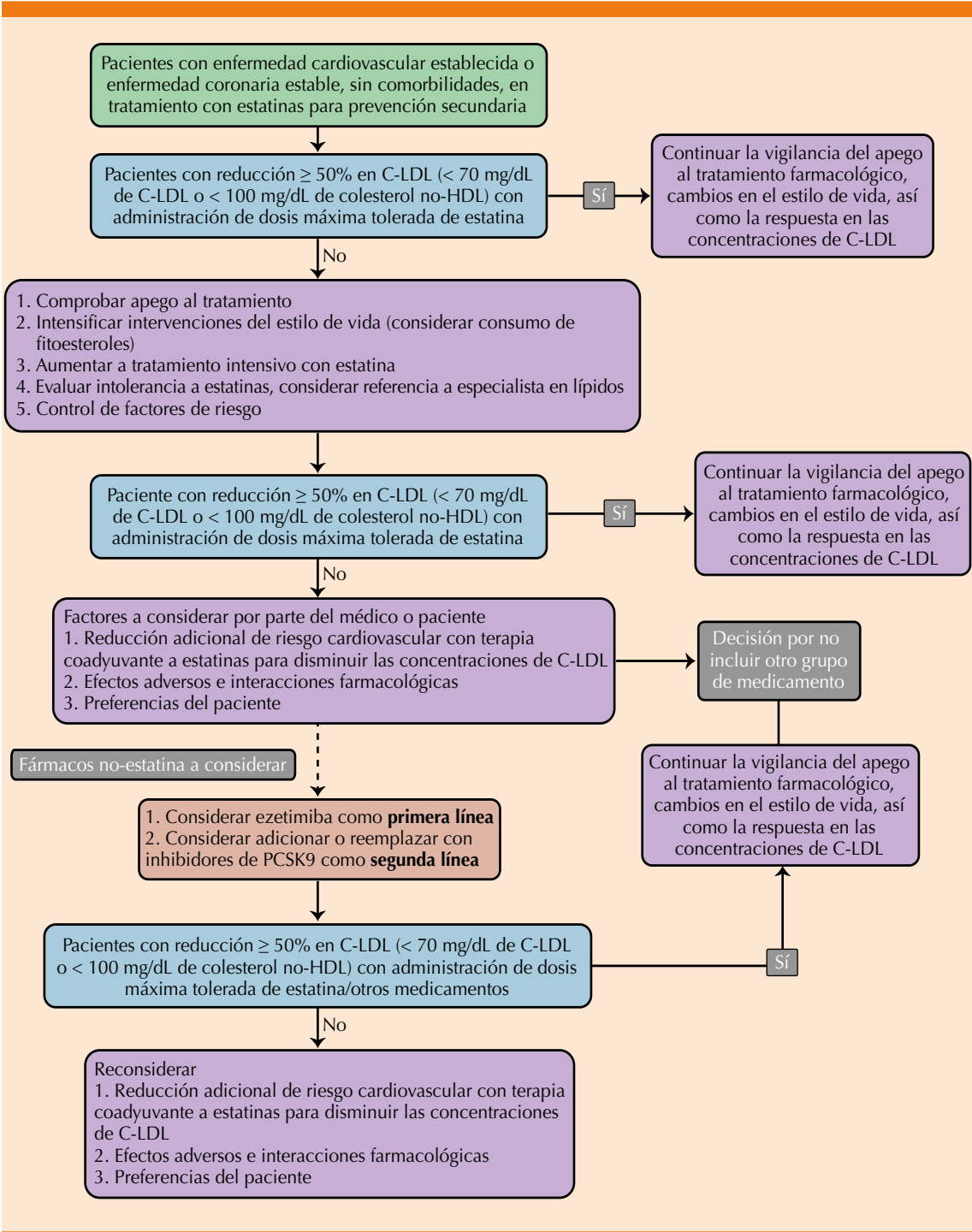


Figura 6. Adultos > 21 años con enfermedad cardiovascular establecida o enfermedad coronaria estable sin comorbilidades y en tratamiento con estatinas para prevención secundaria.

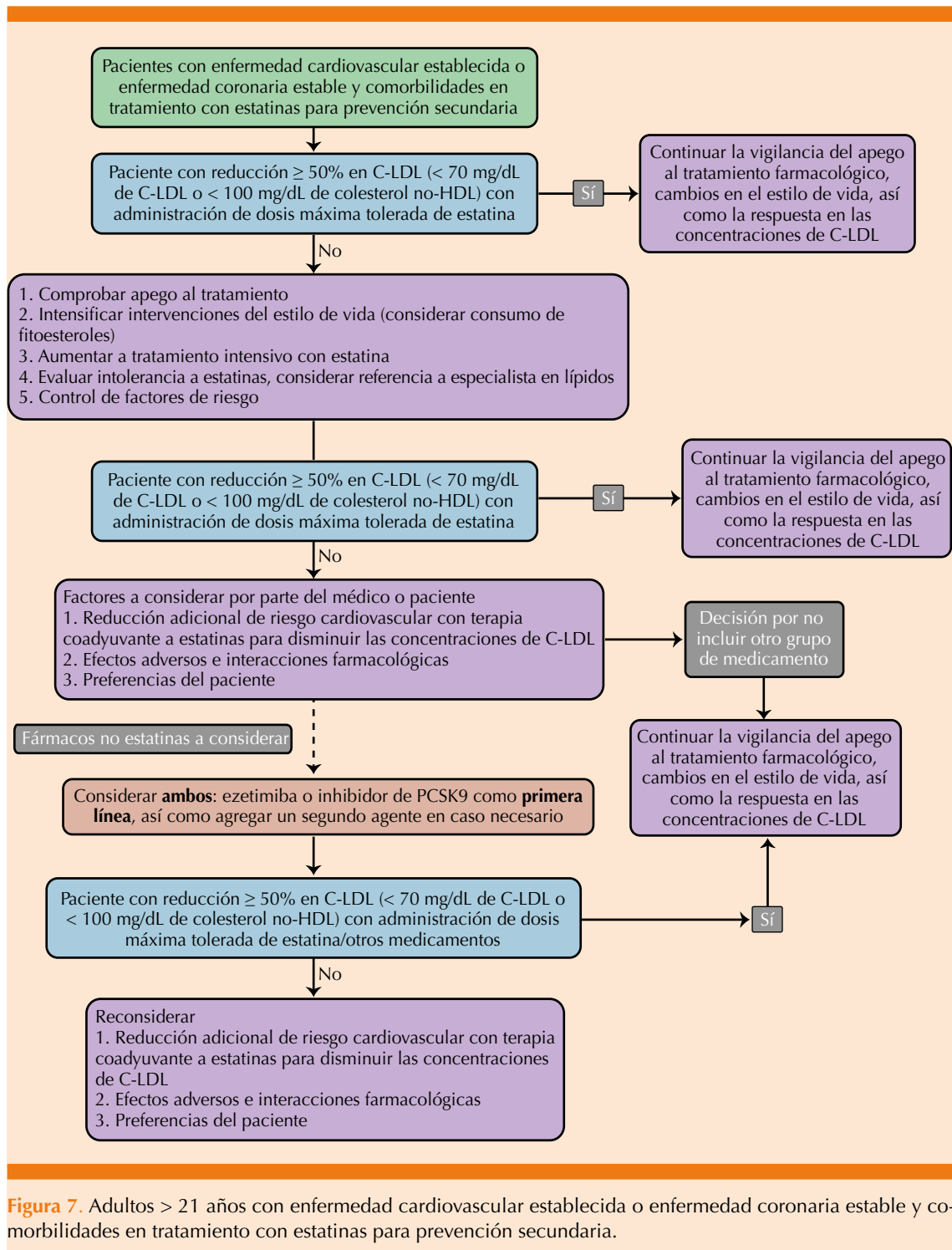


Figura 7. Adultos > 21 años con enfermedad cardiovascular establecida o enfermedad coronaria estable y comorbilidades en tratamiento con estatinas para prevención secundaria.

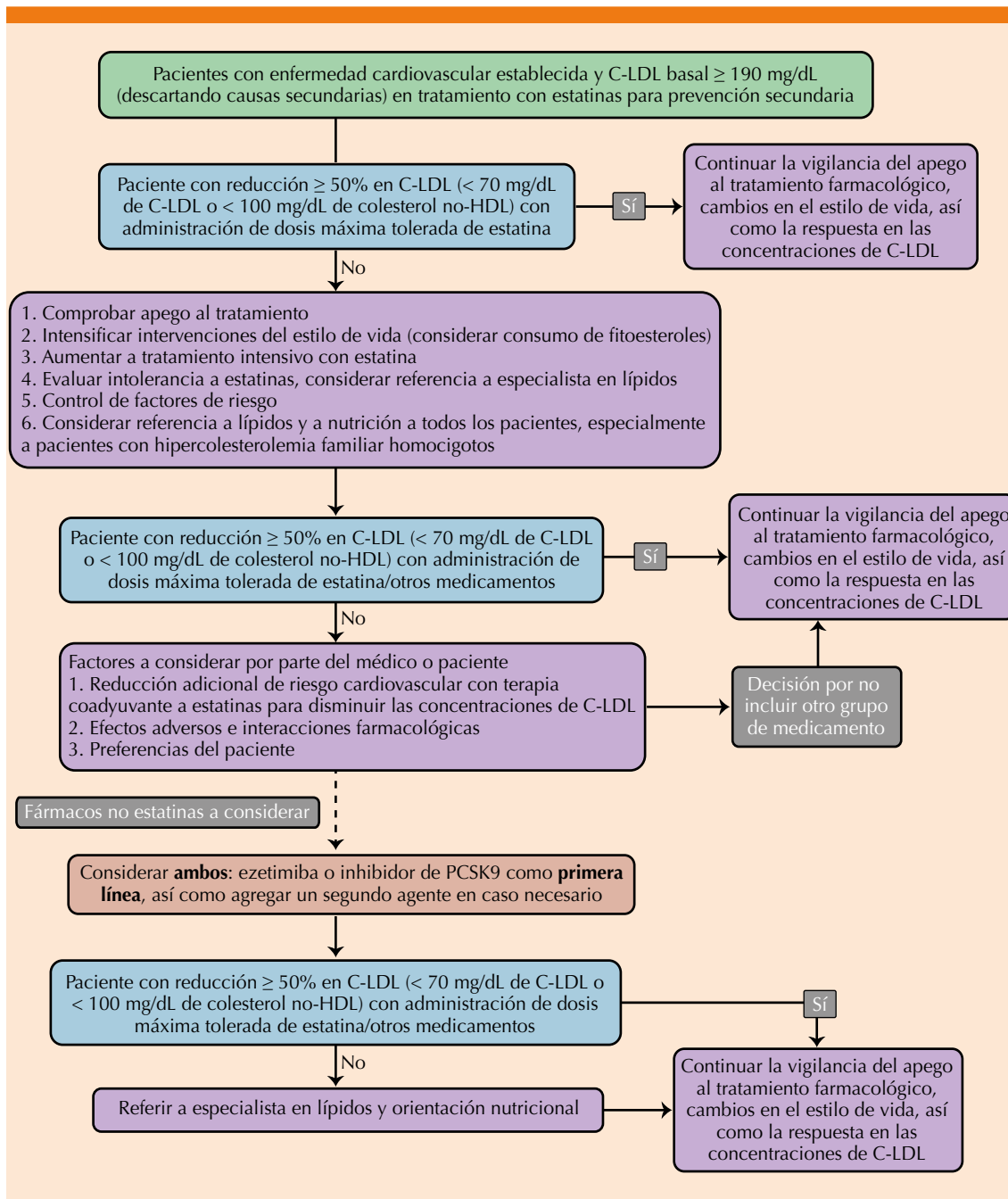


Figura 8. Adultos > 21 años con enfermedad cardiovascular establecida y colesterol basal ≥ 190 mg/dL con tratamiento con estatinas en prevención secundaria.

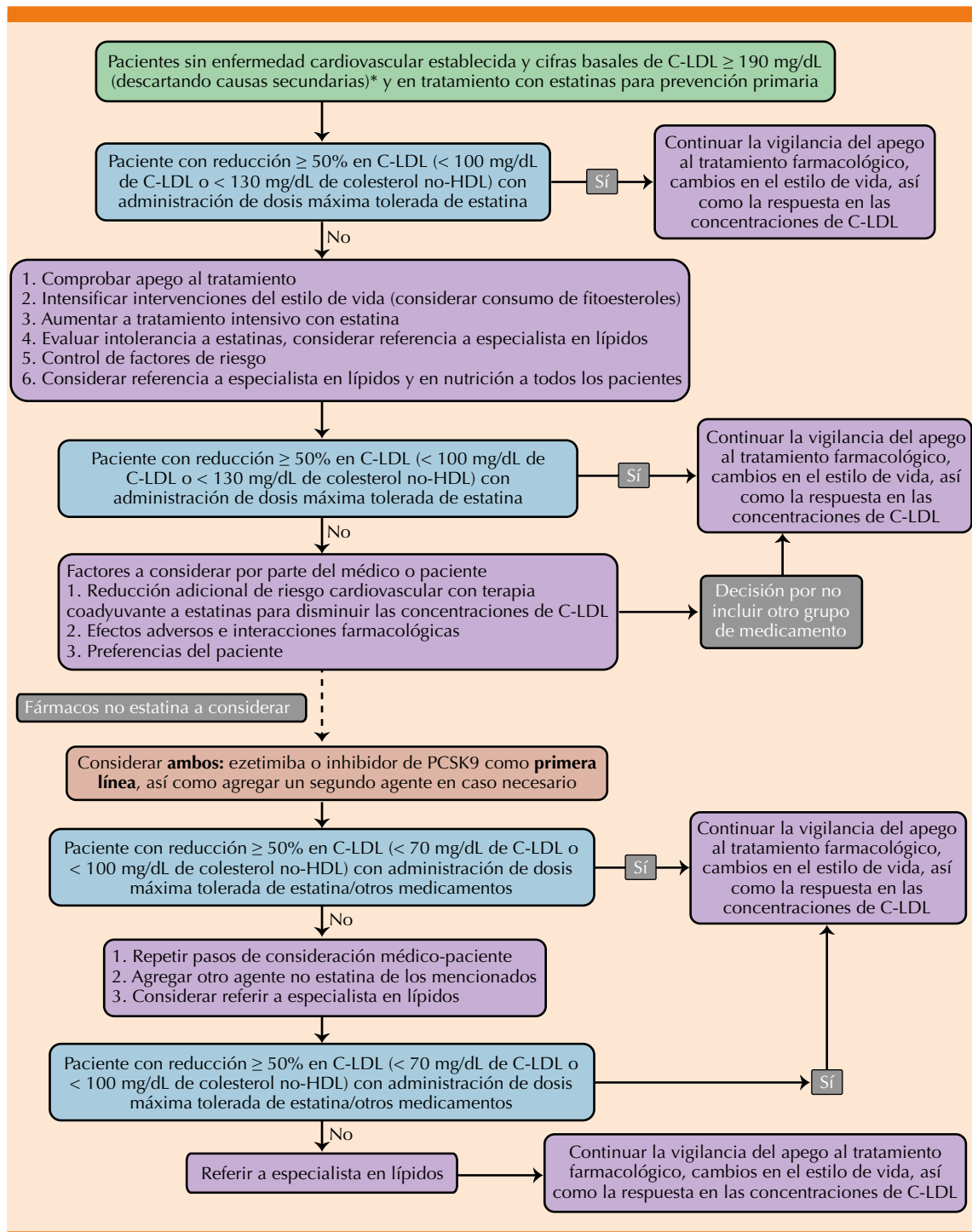


Figura 9. Adultos < 21 años de edad sin enfermedad cardiovascular establecida y concentraciones basales de colesterol > 190 mg/dL en tratamiento con estatinas para prevención primaria.

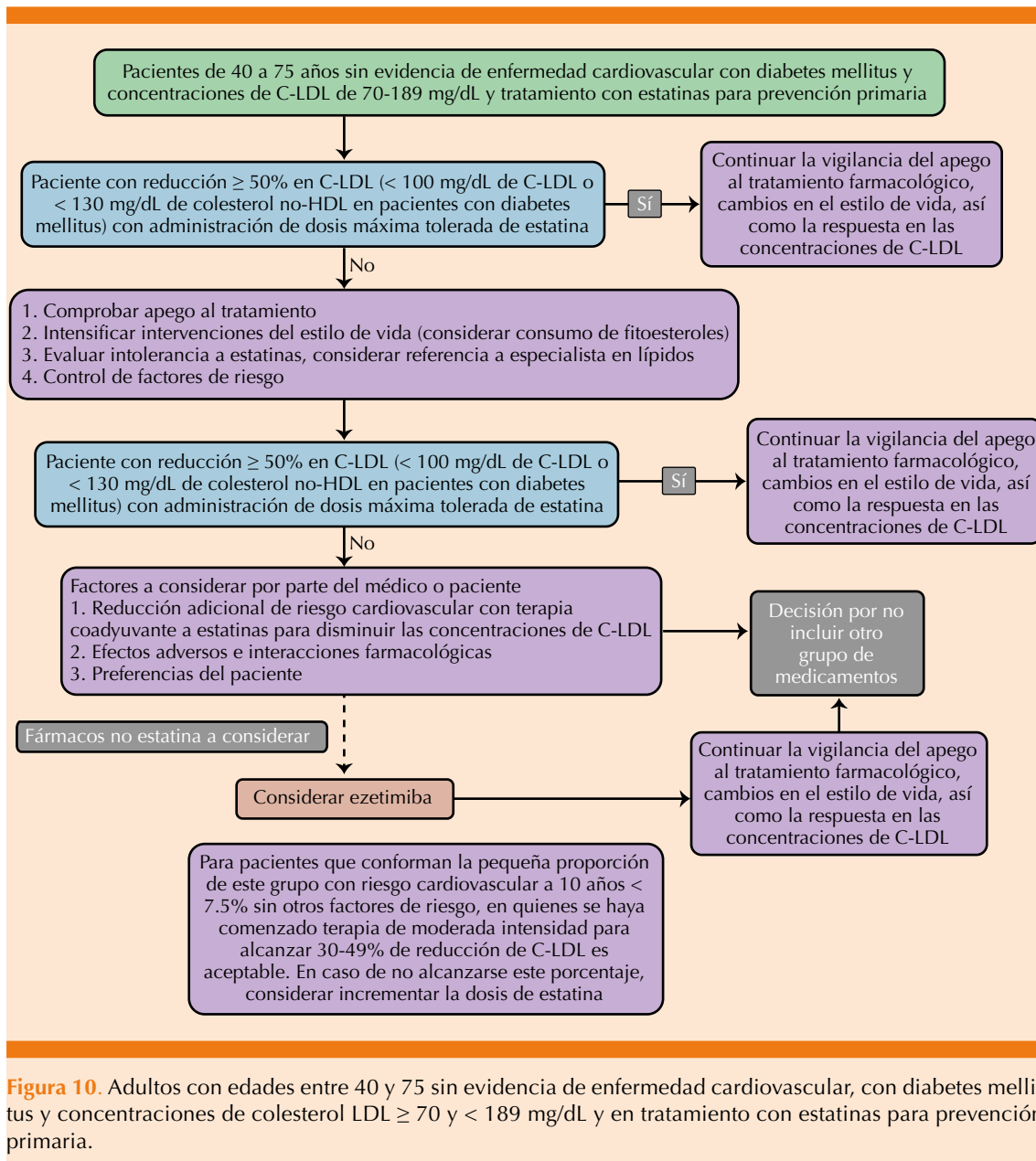


Figura 10. Adultos con edades entre 40 y 75 sin evidencia de enfermedad cardiovascular, con diabetes mellitus y concentraciones de colesterol LDL ≥ 70 y < 189 mg/dL y en tratamiento con estatinas para prevención primaria.

clínico de la reducción de las concentraciones de colesterol LDL en sangre. Por lo que de manera universal el parámetro de referencia en las guías clínicas como objetivo terapéutico es la mayor reducción posible de este parámetro de acuerdo con el perfil de riesgo.²⁵

El beneficio máximo que puede esperarse por la disminución de C-LDL por estatinas depende del riesgo de enfermedad cardiovascular basal, de las concentraciones iniciales de C-LDL, de la magnitud de reducción de C-LDL y de la duración de la terapia hipolipemiante.²⁶

La mayor evidencia se encuentra en poblaciones con antecedente de enfermedad cardiovascular establecida, incluido el síndrome coronario agudo, la enfermedad cerebrovascular, la diabetes mellitus, la enfermedad renal y la hipercolesterolemia familiar. La Sociedad Europea de Cardiología califica estos grupos como de riesgo alto y muy alto. Recientemente la Sociedad Americana de Endocrinología Clínica incluyó una categoría más: riesgo extremo. En ambas clasificaciones se observa que la categoría más alta corresponde a la población con enfermedad cardiovascular establecida. La diferencia entre ambas estriba en que este grupo es dividido por la Sociedad de Endocrinología en extremadamente alto y muy alto. Lo anterior con el propósito de buscar objetivos terapéuticos más estrictos (**Cuadro 3**).²⁷

Cuadro 3. Diferencias en la escala de riesgo y objetivos terapéuticos de C-LDL entre la Asociación Americana de Endocrinología Clínica y la Sociedad Europea de Cardiología

Guías AACE 2017

Riesgo extremadamente alto: enfermedad coronaria progresiva a pesar de LDL < 70, EAC en diabetes mellitus, IRC, ICC, enfermedad cardiovascular prematura-objetivo terapéutico LDL < 55
Riesgo muy alto: EAC establecida, SICA, aterosclerosis sistémica, riesgo cardiovascular medido, puntuación 10% objetivo terapéutico < 70 mg
Riesgo alto: puntuación > 10%, diabetes mellitus con IRC III/IV. Objetivo terapéutico LDL < 100 mg/dL
 Riesgo moderado: puntuación < 10%, objetivo terapéutico < 100
 Riesgo bajo: no FR objetivo < 130

Guías ESC 2016

Riesgo muy alto: EAC establecida, aterosclerosis sistémica, SICA, diabetes mellitus con daño a órgano blanco, IRC (TFG < 30 mL, puntuación > 10%). Objetivo terapéutico: LDL < 70 mg.
Riesgo alto: FHC, diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia renal crónica moderada, riesgo puntuación 5-10, objetivo terapéutico < 100 mg/dL
Riesgo moderado: puntuación ≥ 1-5, objetivo terapéutico < 115 mg/dL
 Riesgo bajo: puntuación < 1%, objetivo terapéutico < 100 mg/dL

Es importante mencionar que en la fecha de publicación del documento de la Sociedad Europea de Cardiología no se habían presentado los resultados de los estudios clínicos que usaron anticuerpos monoclonales que inhiben la acción de la enzima PCSK9, que evitan la degradación de los receptores LDL, con disminuciones séricas de colesterol LDL superiores a las de las estatinas, por lo que esta nueva clase terapéutica no se incluyó en sus recomendaciones.²⁸

Recomendaciones de la Sociedad Mexicana de Cardiología en conjunto con la Sociedad de Cardiología Intervencionista de México

Las recomendaciones de la Sociedad Mexicana de Cardiología de manera similar a las publicadas por otras sociedades en el mundo basa las decisiones terapéuticas en el riesgo cardiovascular y alienta para ello el uso clínico del modelo matemático Globorisk validado a nuestra población.²⁰ Sin embargo, datos obtenidos del subanálisis del estudio de vida real CRUCIAL, que comparó las diferencias entre la población latina vs la europea asiática y de Oriente Medio, demostró que los factores de riesgo más prevalentes en la población latinoamericana fueron el incremento en el IMC y las concentraciones bajas de colesterol HDL (**Cuadro 4**).²⁹

Cuadro 4. Diferencias epidemiológicas observadas en el estudio de vida real CRUCIAL. Subanálisis del estudio de vida real CRUCIAL que comparó el perfil de riesgo cardiovascular de la población latinoamericana vs población europea oriental, asiática y de Oriente Medio

	Población latinoamericana	Población no latinoamericana	P
IMC	30.5 ± 5.1	28.4 ± 5.1	< 0.001
HDL	42.8 ± 11	48.9 ± 13.9	< 0.001
Tabaquismo	29.5%	40.8	< 0.001

La población latinoamericana tuvo mayor prevalencia de obesidad medida por el índice de masa corporal (IMC) y concentraciones séricas bajas de HDL.



Si a estos hallazgos se suman los datos de las encuestas nacionales de salud que revelaron que la dislipidemia más común en la población mexicana, además de las concentraciones bajas de HDL es la hipertrigliceridemia, un gran porcentaje de nuestra población manifiesta el fenotipo de dislipidemia aterogénica (**Figura 11**).³⁰

Estos cambios metabólicos provocan modificaciones en el tamaño de las lipoproteínas, especialmente de las partículas de C-LDL, que al ser más pequeñas requerirán mayor número de partículas de ApoB para ser transportadas. El consenso de la Sociedad Europea de Aterosclerosis establece que si bien las concentraciones en plasma de C-LDL y el número de partículas tienen correlación directa con la enfermedad, en ciertas condiciones, como el síndrome metabólico, la diabetes mellitus y la hipertrigliceridemia, la concentración de C-LDL y el número de partículas son discordantes como resultado del predominio de LDL pequeñas y densas, y bajo

estas condiciones la medición directa de C-LDL no refleja el riesgo cardiovascular, mientras que la determinación del número de partículas de ApoB podría reflejar de manera más precisa el efecto causal del C-LDL en la enfermedad cardiovascular (**Figura 12**).³¹

Además, el registro sueco AMORIS mostró también que la determinación de ApoB en mujeres tuvo mayor valor predictivo de muerte que el C-LDL.³²

Por último, el conocimiento en la biología celular sugiere que la aterosclerosis podría tener diferente comportamiento clínico en una misma enfermedad como en la diabetes mellitus, cuyo pronóstico es más sombrío en presencia de enfermedad coronaria establecida o de daño renal.³³ Además, las enfermedades reumáticas, como la artritis reumatoide y la asociación de disfunción endotelial agregada a la dislipidemia aterogénica hacen de esta población un grupo en alto riesgo.³⁴

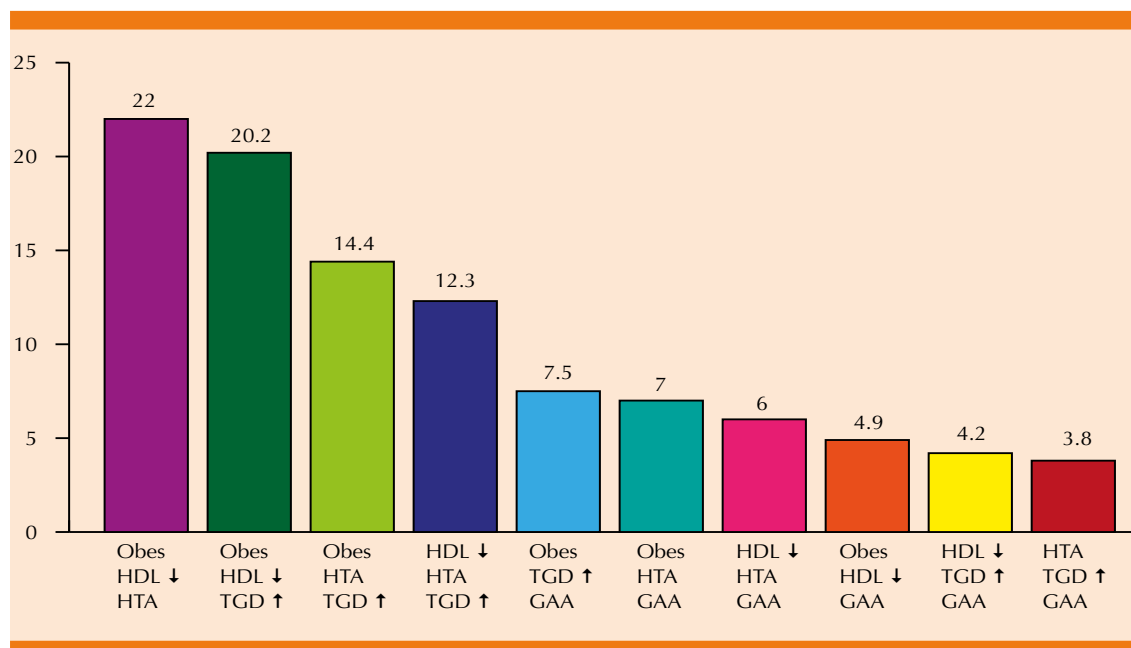


Figura 11. Patrones epidemiológicos del síndrome metabólico en México. HDL: lipoproteínas de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; TGD: triglicéridos; GAA: glucemia alterada en ayunas.

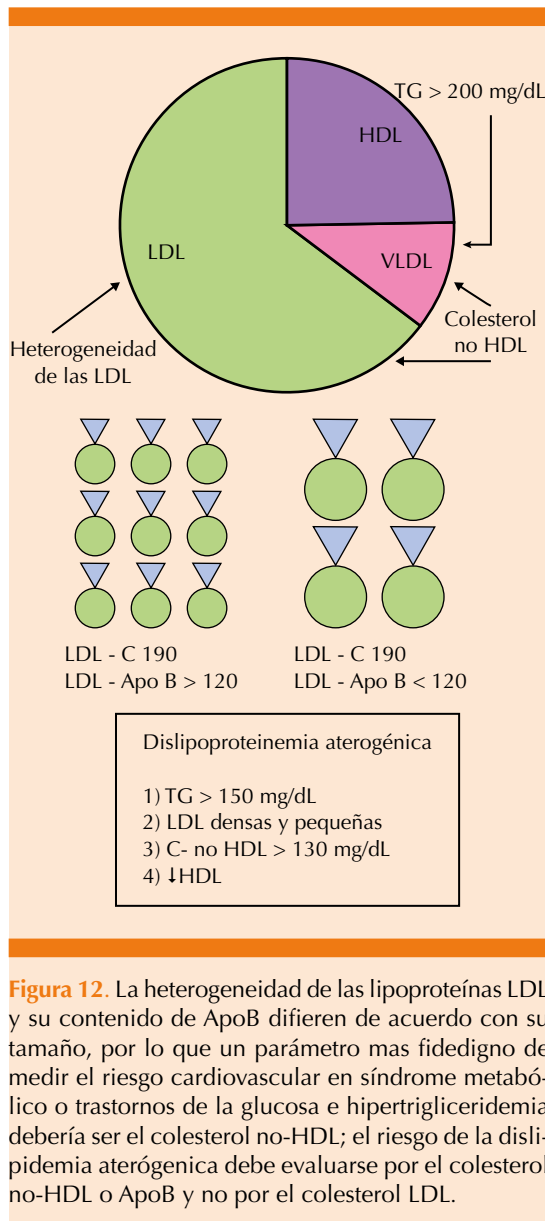


Figura 12. La heterogeneidad de las lipoproteínas LDL y su contenido de ApoB difieren de acuerdo con su tamaño, por lo que un parámetro más fidedigno de medir el riesgo cardiovascular en síndrome metabólico o trastornos de la glucosa e hipertrigliceridemia debería ser el colesterol no-HDL; el riesgo de la dislipidemia aterogénica debe evaluarse por el colesterol no-HDL o ApoB y no por el colesterol LDL.

El comité de expertos de la Sociedad Mexicana, apoyado en los datos anteriores, sugiere que debe recalcularse el riesgo de acuerdo con los valores de colesterol no HDL, ApoB o ambos en las siguientes circunstancias: sujetos que tengan incremento de masa corporal y diámetro abdominal mayor a 90 cm en hombres y mayor a 88 cm en mujeres; en intolerancia a la gluco-

sa; mujeres jóvenes posmenopáusicas antes de los 55 años de edad; enfermedades reumáticas autoinmunitarias y antecedente de enfermedad coronaria familiar en etapas tempranas (**Cuadro 5**).

Lineamientos de tratamiento de la Sociedad Mexicana de Cardiología

Las evidencias clínicas con la administración de estatinas a dosis altas para prevenir eventos cardiovasculares fatales y no fatales, incluidos la enfermedad vascular cerebral, han tenido gran efecto social y económico sobre todo en individuos con antecedentes de enfermedad coronaria establecida (prevención secundaria) y hasta ahora son la piedra angular del tratamiento del proceso de aterosclerosis; a mayor reducción de las cifras de C-LDL, mayor el beneficio.³⁵ De manera reciente, los resultados de los estudios GLAGOV en regresión de aterosclerosis³⁶ y del estudio FOURIER con evolocumab, inhibidor de la PCSK9, demostró mayor reducción de eventos en concordancia con mayor reducción de C-LDL (media de C-LDL de 30 mg/dL).³⁷ La SMC recomienda la disminución de C-LDL por debajo de 70 mg/dL, opcional menor de 55 mg/dL en población mexicana de muy alto riesgo. En personas sin antecedente de enfermedad cardiovascular y riesgo intermedio los metanálisis publicados por paneles de expertos sugieren

Cuadro 5. En personas en las que podría subestimarse el riesgo cardiovascular, se recomienda reevaluarlo a través de la medición de ApoB en poblaciones especiales

Recalcular riesgo de acuerdo con el perfil lipídico: colesterol no-HDL, índice C-LDL/C-HDL y determinación de ApoB

- Valoración del índice de masa corporal y diámetro abdominal
- Antecedentes familiares de enfermedad coronaria
- Mujer menor a 65 años de edad
- Probabilidad de evento en Globorisk –validación México– entre 3 y 5%
- Enfermedades autoinmunitarias: artritis reumatoide, artritis psoriásica



reducción de la mortalidad cardiovascular en este grupo al reducir 1 mmol/dL (40 mg/dL) las concentraciones del C-LDL,³⁸ por lo que la SMC recomienda en este grupo de sujetos la mera reducción de 1 mmol/dL de C-LDL (**Cuadro 6**).

La **Figura 13** muestra el flujograma de toma de decisiones propuesto por la Sociedad Mexicana de Cardiología.

Cuadro 6. Recomendaciones y objetivos terapéuticos de la Sociedad Mexicana de Cardiología de acuerdo con la estratificación de riesgo

Sujetos en riesgo muy alto

Objetivo terapéutico C-LDL < 55 mg/dL, < 70 mg/dL o reducciones séricas de 50% (o ambas)*

- Diabetes mellitus con enfermedad aterosclerosa coronaria o sistémica*
- Enfermedad aterosclerosa coronaria aguda, difusa, de vasos múltiples, sistémica en dos o más territorios (vascular cerebral, enfermedad arterial periférica)*
- Diabetes mellitus con daño a órgano blanco o asociada con tabaquismo, dislipidemia o hipertensión arterial**
- Probabilidad de evento vascular > 10% a 10 años en tabla de Globorisk**

Sujetos en riesgo alto

*Objetivo terapéutico reducción de C-LDL < 100 mg/dL
Reducciones séricas de 50%*

- Hipercolesterolemia familiar y otras hiperlipidemias primarias con riesgo cardiovascular
- Diabetes mellitus tipo 1 sin daño a órgano blanco
- Diabetes mellitus tipo 2 sin proteinuria
- Artritis reumatoide y otras enfermedades reumáticas autoinmunitarias
- Enfermedad renal moderada
- Probabilidad de evento vascular entre 5 y 10% en la escala Globorisk

Sujetos en riesgo intermedio

Objetivo terapéutico reducción de C-LDL por debajo de 130 mg/dL o de 1 (40 mg/dL) con dosis moderadas de estatinas

- Sin enfermedad cardiovascular y probabilidad de evento vascular entre 3 y 5%
- Recalcular el riesgo cardiovascular.

Además de los lineamientos terapéuticos en lípidos, es necesario el control del resto de factores de riesgo para una adecuada prevención cardiovascular (**Cuadro 7**).³⁹

Tratamiento no farmacológico de las dislipidemias

Las medidas no farmacológicas para el control de las dislipidemias se basan en la actividad física/ejercicio, la alimentación y el mantenimiento de un peso saludable.⁴⁰

La Organización Mundial de la Salud define la actividad física como cualquier esfuerzo que implique un gasto energético mayor al reposo. A diferencia del ejercicio, que se distingue por ser una actividad planificada, estructurada y repetitiva, con el objetivo principal de mejorar alguno de los componentes de la aptitud física.⁴¹

El principio FITTV-P (frecuencia, intensidad, tipo, tiempo, volumen y progresión) para la prescripción de ejercicio en pacientes con dislipidemia suele ser similar al de los sujetos sanos, con insistencia en el mantenimiento de un peso saludable. Cualquier tipo de programa de ejercicio debe considerar el entrenamiento de resistencia y los ejercicios de flexibilidad (**Cuadro 8**).⁴²

Es fundamental la promoción de la actividad física, independientemente del ejercicio; para ello, el uso de podómetro es una estrategia simple, con alto estímulo motivacional para el establecimiento de metas como parte de los cambios de estilo de vida.⁴³ En cuanto a la alimentación, las recomendaciones para la disminución del riesgo cardiovascular por medio del control de dislipidemia insisten en el consumo de patrones de alimentación, como la dieta tipo DASH (por sus siglas en inglés de *Dietary Pattern to Stop Hypertension*), la dieta Mediterránea, o la dieta propuesta por la Asociación Americana del Corazón. Todas éstas suelen tener alto contenido de

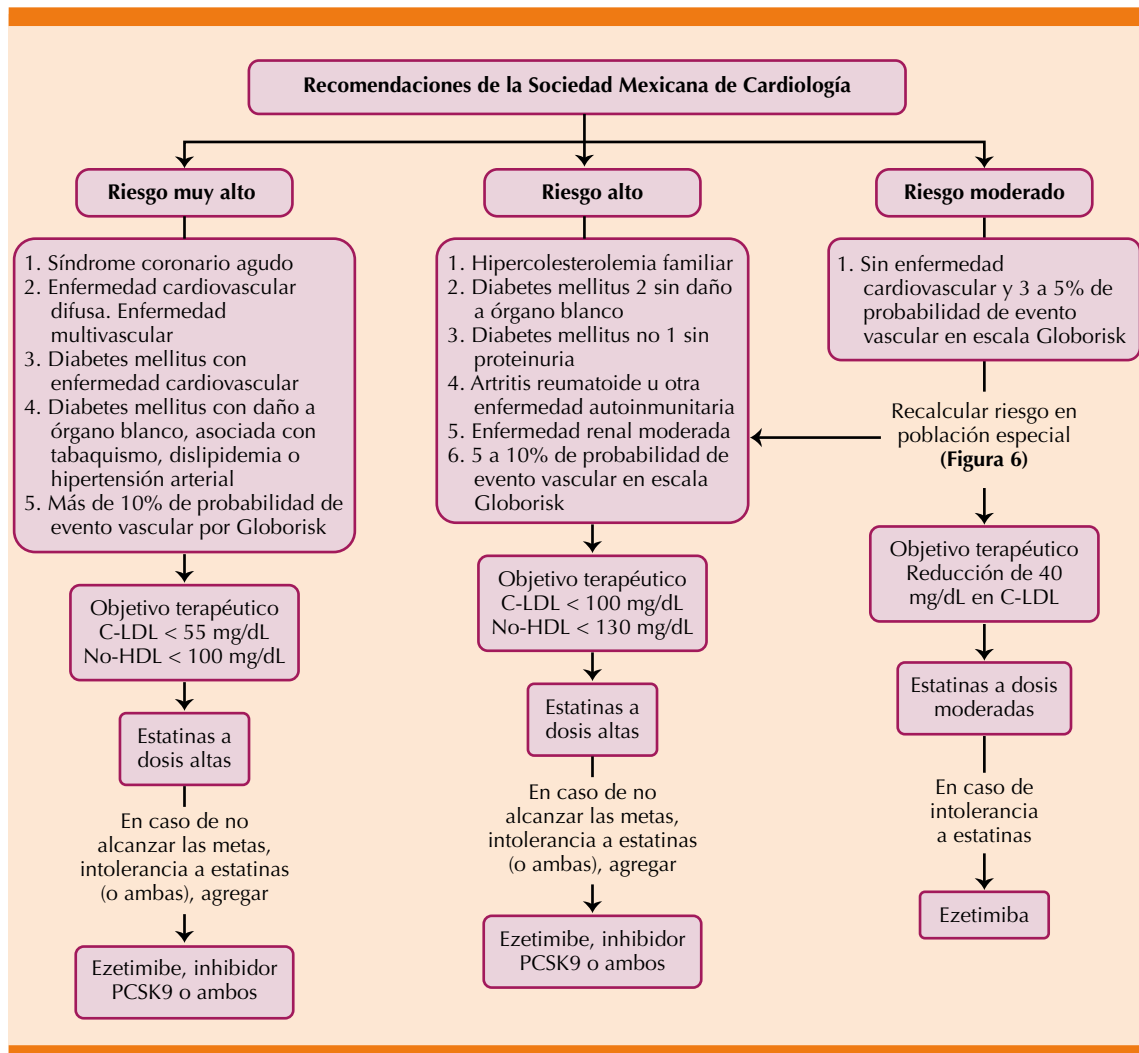


Figura 13. Flujograma de toma de decisiones de acuerdo con el riesgo en población mexicana y objetivos terapéuticos recomendados de acuerdo con el colesterol LDL.

Cuadro 7. Objetivos en el control integral de factores de riesgo para la prevención cardiovascular

Dieta	La alimentación debe ser dieta baja en grasas saturadas, productos de harina integral, vegetales, fruta y pescado
Actividad física	Ejercicio físico de 2.5 a 5 horas por semana o de 30 a 60 minutos 5 días por semana
Peso corporal	Mantener un IMC entre 20 y 25 kg/m ² y circunferencia abdominal < 94 cm en hombres y < 80 cm en mujeres
Presión arterial	Mantener una cifra < 140/90 mmHg en población general y < 130/80 mmHg en pacientes con diabetes mellitus
Tabaquismo	Suspensión de la exposición al humo del tabaco
HbA1c	< 7.0 %



Cuadro 8. Recomendaciones de ejercicio adaptadas de las Guías del Colegio Americano de Medicina del Deporte para la Evaluación y prescripción de Ejercicio en pacientes con dislipidemia

Ejercicio de tipo aeróbico
 Frecuencia: ≥ 5 días por semana para maximizar el gasto energético
 Intensidad: 40-75% de VO_2 máx./frecuencia cardiaca relativa
 Tiempo: 30-60 minutos por día/50-60 minutos en caso de que el objetivo radique en pérdida de peso o mantenimiento de esta pérdida
 Tipo: actividades aeróbicas que impliquen grandes grupos musculares

frutas, verduras, granos enteros, nueces, leguminosas, cereales altos en fibra, productos lácteos bajos en grasa, pescado, carne magra y pollo sin piel. Además, la ingesta de grasas saturadas debe limitarse a $< 7\%$ del consumo calórico del día, $< 1\%$ a las grasas trans, < 200 mg/día de colesterol y limitar el consumo de azúcares. Agregar a la dieta margarina fortificada con esteroles, así como considerar la administración complementaria de omega 3.

En caso de individualizar los objetivos dependiendo del tipo de alteración presente en el perfil del lípidos, las recomendaciones específicas con mayor efecto entre los cambios en el estilo de vida propuestos por la Asociación Europea de Cardiología son las siguientes:

Intervenciones para la reducción de las concentraciones de colesterol total y C-LDL:

- Disminución de la ingesta de grasas trans
- Disminución del consumo de grasas saturadas
- Incrementar la fibra dietética
- Incluir a la alimentación alimentos funcionales fortificados con fitoesteroles
- Reducción de peso en caso de no encontrarse dentro de rangos saludables, esto

por medio de un régimen de actividad física y una dieta hipocalórica sobre el consumo habitual del paciente

Intervenciones para la disminución de las concentraciones de triglicéridos:

- Pérdida de peso excesivo bajo las indicaciones ya mencionadas
- Disminución de la ingesta de alcohol
- Aumento de la actividad física habitual
- Reducción de la ingesta de hidratos de carbono basada en el consumo habitual
- Considerar la suplementación de grasas poliinsaturadas omega-3

Intervenciones para aumentar las concentraciones de C-HDL:

- Disminución del consumo de grasas trans
- Aumento de la actividad física habitual
- Disminución del porcentaje del valor energético total de hidratos de carbono y reemplazarlo por grasa monoinsaturada
- Disminución de la ingesta de alcohol
- Eliminar por completo el hábito del tabaquismo

Por último, en cuanto al mantenimiento de un peso saludable es importante definir los criterios de sobrepeso y obesidad para tener una elección adecuada de los pacientes aptos para recibir un régimen de pérdida de peso.⁴⁴

La clasificación para adultos de sobrepeso y obesidad por índice de masa corporal (IMC), descrita por la Organización Mundial de la Salud, marca como límite un IMC de 25 kg/m^2 para sobrepeso y de 30 kg/m^2 para obesidad. Sin embargo, en

la práctica clínica, suele tener mayor utilidad y correlación con el riesgo cardiovascular, el grado de adiposidad central; que suele ser determinado por medio de la circunferencia abdominal. Los puntos de corte de circunferencia de cintura establecidos por la Organización Mundial de la Salud se enuncian en el **Cuadro 9**.⁴⁵

Control del peso corporal

En personas con sobrepeso u obesidad, se recomienda el uso de estrategias conductuales para favorecer el apego de los pacientes a las recomendaciones respecto a los cambios en el estilo de vida. Una de las estrategias más utilizadas es la autovigilancia, cuyo propósito es crear consciencia de los hábitos que deben llevarse a cabo; el objetivo es el registro de los alimentos consumidos y de la actividad física realizada.⁴⁶

Tratamiento farmacológico de las dislipidemias

Incluye la administración de fármacos como estatinas, inhibidores de la reabsorción de colesterol como ezetimiba, inhibidores de la proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9, fibratos.

Estatinas

Son inhibidores competitivos de la hidroximetil-glutaril coenzima A (HMGC_oA) reductasa, enzima hepática que interviene en la conversión de la HMG Co A en mevalonato, con la consiguiente disminución de la producción de colesterol *de novo*.⁴⁷ La disminución transitoria del colesterol dentro de la célula hepática origina

Cuadro 9. Puntos de corte para cintura de la Organización Mundial de la Salud

Hombres	Mujeres	Complicaciones metabólicas
> 94 cm	> 80 cm	Riesgo incrementado
> 102 cm	> 88 cm	Riesgo sustancialmente incrementado

mayor expresión en el número de receptores LDL, lo que se traduce en mayor actividad catabólica del C-LDL del plasma⁴⁸ y en menor extensión de otras lipoproteínas como la ApoB100, que es el ligando del receptor LDL.⁴⁹ Además, la síntesis de VLDL también se reduce, lo que aunado al incremento de los receptores de LDL, depura más a las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL e IDL), lo que contribuye a la leve disminución de los triglicéridos (7-30%), que se asocia con cambio inverso de las HDL.⁵⁰ Las estatinas son los fármacos de elección contra la hipercolesterolemia aislada y pueden combinarse con otros medicamentos hipolipemiantes, como las resinas, fibratos o niacina, para mejorar todo el perfil lipídico en la dislipidemia combinada o en la tríada lipídica se prescriben cada vez con más frecuencia, como parte integral de la terapia de los síndromes coronarios agudos (**Cuadro 10**).⁵¹

Inhibidores de la absorción de colesterol: ezetimiba

Inhíbe en forma selectiva la absorción intestinal del colesterol dietario y biliar, actuando en el borde en cepillo de la mucosa del intestino delgado, donde inhíbe a la proteína transportadora de esteroides. Al reducirse el almacén hepático de colesterol, aumenta de manera concomitante la expresión de los receptores de LDL, lo que hace descender las concentraciones del C-LDL sérico.⁵² Como la proteína intestinal transportadora de esteroides también es la responsable de la

Cuadro 10. Clasificación de las estatinas de acuerdo con su intensidad (Stone)

Estatinas de alta intensidad: reducen el C-LDL 50% o 1.8 mmol/dL	
Atorvastatina 40-80 mg, rosuvastatina 20-40 mg	
Estatinas de moderada intensidad: reducen el C-LDL 1 mmol (40 mg/dL)	
Atorvastatina 10 mg	Rosuvastatina 10 mg
Simvastatina 40 mg	Pravastatina 80 mg
Pitavastatina 2 mg	Lovastatina 40 mg



absorción de fitosteroles, la ezetimiba inhibe la absorción neta de los esteroides vegetales como el sitosterol. No es metabolizada por el citocromo P450, por lo que tiene pocas interacciones con otros fármacos. Sin embargo, cuando se prescribe como monoterapia, su efecto hipocolesterolemiante es muy leve, con reducciones de 18 a 20% del C-LDL. Por esa razón, ezetimiba rara vez debe administrarse sola y debe asociarse con estatinas o fibratos.⁵³

Inhibidores de la proteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9)

Los inhibidores de la PCSK9 son anticuerpos monoclonales que se unen a la PCSK9 bloqueando el sitio de unión al receptor de LDL. Si la PCSK9 no se une al receptor de LDL, éste no se degrada, es reciclado y enviado de nuevo a la superficie celular. El incremento en la depuración del C-LDL es la razón de la disminución de sus concentraciones séricas.⁵⁴

En la actualidad están comercializados dos inhibidores de la PCSK9: alirocumab y evolocumab. Ambos anticuerpos tienen el mismo mecanismo de acción y solo se diferencian entre sí en la farmacocinética. La dosis de alirocumab es de 75 mg cada dos semanas o de 150 mg cada dos semanas (si se necesitan reducciones en las concentraciones de colesterol > 60%). La dosis de evolocumab es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg mensualmente.

Estos fármacos consiguen reducir las concentraciones de C-LDL hasta 60%. Además, también reducen las concentraciones de ApoB, de la Lp(a) y reducen de forma moderada las concentraciones de triglicéridos. Todas estas reducciones son aditivas a las reducciones conseguidas por otros fármacos hipolipemiantes.⁵⁵⁻⁵⁸

El estudio Glagov con evolocumab demostró, hasta ahora, la mayor tasa de regresión de atero-

rosclerosis,⁵⁹ lo que aunado al estudio Fourier con disminución de muerte agregada a estatina de 16% evidencia el potencial benéfico de esta nueva línea terapéutica.⁶⁰⁻⁶²

REFERENCIAS

1. Velázquez MO, Barinagarrementeria AF, Rubio GA, et al. Morbilidad y mortalidad de la enfermedad isquémica del corazón y cerebrovascular en México. *Arch Cardiol México* 2007;77 número 1/enero-marzo:31-39.
2. Ignatowski S, Izviest P. Influence of animal foods and the study of atherosclerosis on the organism of rabbits. *Imp Voenoo-Med Akad* 1908;16:154-73.
3. Anitschow A. Über Veränderungen der Kaninchen Beitr Z. Aorta bei Experimenteller Cholesterinsteatose. *Path Anat U Z Allg Path* 1913;56:379-84.
4. Wissler RW. The production of atheromatous lesions in the albino rat. *Proc Inst Med Chic* 1952;19:79-80.
5. Gofman JW. The role of lipids and lipoproteins in arteriosclerosis. *Science* 1950;111:167-169.
6. Ross RG. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976;295(7):369-377.
7. Guy de Backer, Ettore Ambrosioni, Knut Borch-Johnsen, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10. doi: 10.1097/01.hjr.0000087913.96265.e2.
8. Pavía LA, Velázquez MO, Lara EA, et al. 1er Consenso Mexicano para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. 2ª ed. Editorial Intersistemas, página 3.
9. Pavía LA, Lara EA. Lípidos y aterosclerosis. Sociedad Mexicana de Cardiología Capítulo epidemiología de las dislipidemias en México. Editorial Alfin, página 29.
10. Olaiz G, Rivera J, Shamah T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Institutos Nacionales de Salud.
11. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales Síntesis Ejecutiva. Instituto Nacional de Salud Pública.
12. Sanchez CC, Berber A, Velázquez MO, et al. Anthropometric cutoff points for predicting chronic diseases in the Mexican National Health Survey 2000 *Obes Res* 2003;11(3):442-51. doi: 10.1038/oby.2003.60.
13. Lara EA, Aguilar SC, Velázquez MO, et al. The body mass index is a less-sensitive tool for detecting cases with obesity-associated co-morbidities in short stature subjects. *Int J Obes* 2004;28:1443-1450.
14. Aguilar SC, Rojas R, Gómez PF, et al. Características de los casos con dislipidemias mixtas en un estudio de población: resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. *Salud Pùb Méx* 2002;44.

15. Lara EA, Rosas M, Pastelín G, et al. Hipercolesterolemia e hipertensión arterial en México. Consolidación urbana actual con obesidad, diabetes y tabaquismo. *Arch Cardiol Méx* 2004;74:231-245.
16. Schargrodsky H, et al. CARMELA: Assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med* 2008;121(1):58-65. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.08.038.
17. Mortalidad cardiovascular en la población mexicana. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud.
18. United Nations Population Division: World population prospects: the 2011 Revision. Nueva York, 2011;36.
19. EAS/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. *Eur Heart J* 2016;10:1093.
20. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:339-55. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00081-9.
21. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014 Jun 24;129(25 suppl 2):S1-45. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>.
22. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J* 2013;34:1279-91. doi: 10.1093/eurheartj/ehs055.
23. Cannon C, Blazing M, Giugliano R, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes for the IMPROVE-IT investigators. *N Engl J Med* 2015; 372:2387-2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489.
24. 2017 Focused Update of the EXPERT CONSENSUS DECISION PATHWAY 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *JACC* (in Press) published by Elsevier on behalf of the American College of Cardiology 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.745>.
25. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell* 2015;161:161-72. doi: 10.1016/j.cell.2015.01.036.
26. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532-61. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
27. Jellinger P, Handelsman Y, Rosenblit P, et al. American Association of Clinical Endocrinologist and the American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocrine Practice* Vol 23 (Suppl 2) April 2017. doi: 10.4158/EP171764.APPGL.
28. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2012 Mar 22;366(12):1108-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1105803.
29. Pavia LA, Zamorano JL. et al. Changes in calculated coronary heart disease risk using proactive multifactorial intervention versus continued usual care in Latin-American and non-Latin-American patients enrolled in the CRUCIAL trial on behalf of the CRUCIAL Investigators. *Current Medical Research Opinion* 2012;28(10):1667-1676. doi: 10.1185/03007995.2012.725391.
30. Aguilar SC, Valles V, Ríos TJ, et al. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey. *J Lipid Res* 2001;42.
31. Ference B, Ginsberg H, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;1-14. doi:10.1093/eurheartj/ehx144.
32. Wallidius G, Astveit AH, Jungner I. Stroke mortality and the apoB/apoA-I ratio: results of the AMORIS prospective study. *J Int Med* 2006;259:259-266. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2005.01610.x.
33. Weber D, Varghese P, Farb A, et al. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetic. Postmortem study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1266-1271. doi: 10.1161/01.ATV.0000131783.74034.97.
34. Aviña ZJA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008;59(12):1690. doi: 10.1002/art.24092.
35. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
36. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients. The GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316(22):2373-84. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31350-5.
37. Sabatine M, Giugliano P, Wiviott S. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.
38. Mihaylova B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5.
39. Massimo F, Piepoli Arno W, Hoes Stefan, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical. *Eur Heart J* 2016;37 2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.



40. Robert HE, Jakicic J, Ard, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Part B):2960-84.
41. Ezzati M, et al. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors, Vol. 1. Geneva, World Health Organization 2004:731-83.
42. Pescatello LS, et al. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 9th ed. 2013:285-87.
43. Donnachie C, Wyke S, Mutrie N, et al. 'It's like a personal motivator that you carried around wi' you': utilising self-determination theory to understand men's experiences of using pedometers to increase physical activity in a weight management programme. *Int J Behav Nutr Phys Activity* 2017;14:61. doi: 10.1186/s12966-017-0505-z.
44. Third report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults, Adult Treatment Panel (APT) III. National Heart, Lung and Blood Institute, *JAMA* 2001;285:2486-97.
45. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. December 2008. World Health Organization 2011.
46. Surverza A, Haua K. Obesidad: Consideraciones desde la Nutriología. McGrawHill 2012;140-151.
47. Alberts AW. HMG-CoA reductase inhibitors. The development. *Atheroscl Rev* 1988;18:123-31.
48. Walker JF. HMG CoA reductase inhibitors. Current clinical experience. *Drugs* 1988;36:(suppl 3):83-86. doi: 10.2165/00003495-198800363-00017.
49. Kreisberg RA, Aberman A. Medical management of hyperlipidemia/dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2445-61. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030388>.
50. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1998;81(4A):6B-69B. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00041-1.
51. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8. doi: 10.1001/jama.285.13.1711.
52. Bruckert E, Giral P, Tellier P. Perspective in cholesterol-lowering therapy: The role of ezetimibe, a new selective inhibitor of intestinal cholesterol absorption. *Circulation* 2003;107:3124-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000072345.98581.24.
53. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1092-7. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02798-4.
54. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2012 Mar 22;366(12):1108-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1105803.
55. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014;54:273-93. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025.
56. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Eng J Med* 2015;372:1489-1499. doi: 10.1056/NEJMoa1501031.
57. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500-1509. DOI: 10.1056/NEJMoa1500858.
58. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk, on behalf of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2016;1-11. doi: 10.1093/eurheartj/ehw480.
59. Nissen SE, Nicholls SJ. Results of the GLAGOV trial. *Cleve Clin J Med* 2017;Suppl 4:1-5. doi: 10.3949/ccjm.84.s4.01.
60. Sabatine M, Giugliano P, Keech A, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.
61. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174.
62. Mach F, Baigent C, Catapano A, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the for the Management of Dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk on behalf of The Task Force of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2019;1-78. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.