

Artículo especial

Este artículo completo solo se encuentra disponible en versión electrónica: www.revespcardiol.org

Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias



Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la *European Atherosclerosis Society* (EAS) sobre el Tratamiento de las Dislipemias

Desarrollada con la colaboración especial de la *European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* (EACPR)

Autores/Miembros del Grupo de Trabajo: Alberico L. Catapano* (coordinador) (Italia), Ian Graham* (coordinador) (Irlanda), Guy De Backer (Bélgica), Olov Wiklund (Suecia), M. John Chapman (Francia), Heinz Drexel (Austria), Arno W. Hoes (Países Bajos), Catriona S. Jennings (Reino Unido), Ulf Landmesser (Alemania), Terje R. Pedersen (Noruega), Željko Reiner (Croacia), Gabriele Riccardi (Italia), Marja-Riita Taskinen (Finlandia), Lale Tokgozoglu (Turquía), W.M. Monique Verschuren (Países Bajos), Charalambos Vlachopoulos (Grecia), David A. Wood (Reino Unido) y José Luis Zamorano (España)

Colaborador adicional: Marie-Therese Cooney (Irlanda)

Revisores del documento: Lina Badimon (coordinador de revisión de las GPC) (España), Christian Funck-Brentano (coordinador de revisión de las GPC) (Francia), Stefan Agewall (Noruega), Gonzalo Barón-Esquivias (España), Jan Borén (Suecia), Eric Bruckert (Francia), Alberto Cordero (España), Alberto Corsini (Italia), Pantaleo Giannuzzi (Italia), François Gueyffier (Francia), Goran Krstacic (Croacia), Maddalena Lettino (Italia), Christos Lionis (Grecia), Gregory Y.H. Lip (Reino Unido), Pedro Marques-Vidal (Suiza), Davor Milicic (Croacia), Juan Pedro-Botet (España), Massimo F. Piepoli (Italia), Angelos G. Rigopoulos (Alemania), Frank Ruschitzka (Suiza), José Tuñón (España), Arnold von Eckardstein (Suiza), Michal Vrablik (República Checa), Thomas W. Weiss (Austria), Bryan Williams (Reino Unido), Stephan Windecker (Suiza) y Reuven Zimlichman (Israel)

Las declaraciones de conflicto de intereses de los autores y revisores están disponibles en la página web de la ESC: www.escardio.org/guidelines

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.11.051>, Rev Esp Cardiol. 2017;70:72-77.

*Autores para correspondencia:

Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, Via Balzaretti 9, 20133 Milán, y Multimedica IRCCS, Milán, Italia.

Correo electrónico: alberico.catapano@unimi.it (A.L. Catapano).

Cardiology Department, Hermitage Medical Clinic, Old Lucan Road, Dublin 20, Dublín, Irlanda.

Correo electrónico: ian@grahams.net (I. Graham).

La lista de miembros del Comité de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC) y revisores del documento representantes de las Sociedades Nacionales de Cardiología se recoge en el apéndice.

Entidades de la ESC que han participado en el desarrollo de este documento:

Asociaciones: *Acute Cardiovascular Care Association* (ACCA), *European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* (EACPR), *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI), *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions* (EAPCI) y *Heart Failure Association* (HFA).

Consejos: *Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions*, *Council for Cardiology Practice*, *Council on Cardiovascular Primary Care* y *Council on Hypertension*.

Grupos de Trabajo: Aterosclerosis y Biología Vascular, Farmacoterapia Cardiovascular, Fisiopatología Coronaria & Microcirculación, E-cardiología, Enfermedades del Miocardio y Pericardio, Circulación Periférica y Trombosis.

El contenido de esta GPC de la ESC y la *European Atherosclerosis Society* se ha publicado para uso personal y educativo solamente. No se autoriza su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción de ningún fragmento de esta guía sin la autorización escrita de la ESC. La autorización se solicitará por escrito a *Oxford University Press*, editorial de *European Heart Journal*, o a los representantes autorizados de la ESC (journals.permissions@oup.com).

Descargo de responsabilidad. Esta guía recoge la opinión de la ESC y se ha elaborado tras el estudio minucioso de los datos y la evidencia disponibles hasta la fecha. La ESC no es responsable en caso de que exista alguna contradicción, discrepancia o ambigüedad entre la GPC de la ESC y cualquier otra recomendación oficial o GPC publicada por autoridades relevantes de la sanidad pública, particularmente en lo que se refiere al buen uso de la atención sanitaria y las estrategias terapéuticas. Se espera que los profesionales de la salud tengan en consideración esta GPC a la hora de tomar decisiones clínicas, así como al implementar estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas. No obstante, esta guía no anula la responsabilidad individual de cada profesional al tomar las decisiones oportunas relativas a cada paciente, de acuerdo con dicho paciente y, cuando fuera necesario, con su tutor o representante legal. Además, las GPC de la ESC no eximen al profesional médico de su obligación ética y profesional de consultar y considerar atentamente las recomendaciones y GPC actualizadas emitidas por autoridades sanitarias competentes. Es también responsabilidad del profesional verificar la normativa y la legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos.

©2016 The European Society of Cardiology. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de autorizaciones, contacte con: journals.permissions@oup.com

Palabras clave:

Dislipemias • Colesterol • Triglicéridos • Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad • Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad • Apolipoproteína B • Lipoproteínas remanentes • Riesgo cardiovascular total • Tratamiento, estilo de vida • Tratamiento, fármacos • Tratamiento, adherencia

TABLA DE CONTENIDOS

Abreviaturas.....	3	6.2.3. Efectos adversos e interacciones	27
Preámbulo	3	6.3. Inhibidores de la absorción de colesterol	27
1. Qué es la prevención de la enfermedad cardiovascular	4	6.3.1. Mecanismo de acción.....	27
1.1. Definición y fundamento	4	6.3.2. Eficacia en estudios clínicos	27
1.2. Desarrollo de la guía del Grupo de Trabajo Conjunto.....	5	6.3.3. Efectos adversos e interacciones	27
1.3. Balance coste-efectividad de la prevención	5	6.4. Inhibidores de la PCSK9.....	28
2. Riesgo cardiovascular total.....	6	6.4.1. Mecanismo de acción.....	28
2.1. Cálculo del riesgo cardiovascular total.....	6	6.4.2. Eficacia en estudios clínicos	28
2.1.1. Fundamento de la evaluación del riesgo cardiovascular total.....	6	6.4.3. Efectos adversos e interacciones	28
2.1.2. Cómo usar las tablas de cálculo de riesgo	9	6.5. Ácido nicotínico	28
2.2. Niveles de riesgo.....	10	6.6. Combinaciones farmacológicas	28
2.2.1. Estrategias de intervención basadas en el riesgo.....	13	6.6.1. Estatinas e inhibidores de la absorción de colesterol ..	28
3. Evaluación de los parámetros lipídicos y de apolipoproteínas en el laboratorio.....	14	6.6.2. Estatinas y fijadores de ácidos biliares	28
3.1. ¿En ayunas o no?.....	15	6.6.3. Otras combinaciones	28
3.2. Variación individual	15	7. Fármacos para el tratamiento de la hipertrigliceridemia	29
3.3. Análisis de lípidos y lipoproteínas	15	7.1. Triglicéridos y riesgo cardiovascular	29
3.3.1. Colesterol total	15	7.2. Definición de la hipertrigliceridemia	29
3.3.2. Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad	15	7.3. Estrategias para el control de los triglicéridos plasmáticos....	29
3.3.3. Colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad... ..	15	7.4. Estatinas.....	30
3.3.4. Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.....	16	7.5. Fibratos.....	30
3.3.5. Triglicéridos.....	16	7.5.1. Mecanismo de acción	30
3.3.6. Apolipoproteínas	16	7.5.2. Eficacia en estudios clínicos	30
3.3.7. Lipoproteína (a).....	16	7.5.3. Efectos adversos e interacciones.....	30
3.3.8. Tamaño de las partículas de las lipoproteínas.....	17	7.6. Ácido nicotínico.....	30
3.3.9. Caracterización del genotipo	17	7.6.1. Mecanismo de acción	30
4. Objetivos del tratamiento	17	7.6.2. Eficacia en estudios clínicos	30
5. Modificaciones del estilo de vida que mejoran el perfil de los lípidos plasmáticos.....	18	7.7. Ácidos grasos n-3	31
5.1. Influencia del estilo de vida en las concentraciones de colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.....	20	7.7.1. Mecanismo de acción	31
5.2. Influencia del estilo de vida en la concentración de triglicéridos	21	7.7.2. Eficacia en estudios clínicos.....	31
5.3. Influencia del estilo de vida en la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad	21	7.7.3. Seguridad e interacciones.....	31
5.4. Recomendaciones sobre el estilo de vida para mejorar el perfil de los lípidos plasmáticos.....	21	8. Fármacos que modifican el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad	31
5.4.1. Peso corporal y actividad física.....	21	8.1. Estatinas	32
5.4.2. Contenido de grasas de la dieta.....	22	8.2. Fibratos.....	32
5.4.3. Contenido de hidratos de carbono y fibra de la dieta....	22	8.3. Ácido nicotínico	32
5.4.4. Alcohol.....	22	8.4. Inhibidores de la proteína transportadora de ésteres de colesterol	32
5.4.5. Tabaco.....	22	8.5. Perspectivas futuras.....	32
5.5. Suplementos dietéticos y alimentos funcionales para el tratamiento de las dislipemias.....	22	9. Tratamiento de la dislipemia en diferentes contextos clínicos.....	32
5.5.1. Fitosteroles	22	9.1. Dislipemias familiares	32
5.5.2. Monacolina y levadura roja de arroz.....	23	9.1.1. Hiperlipemia familiar combinada	32
5.5.3. Fibra	23	9.1.2. Hipercolesterolemia familiar.....	33
5.5.4. Proteína de soja.....	23	9.1.2.1. Hipercolesterolemia familiar heterocigótica... ..	33
5.5.5. Policosanol y berberina	23	9.1.2.2. Hipercolesterolemia familiar homocigótica....	34
5.5.6. Ácidos grasos insaturados n-3.....	23	9.1.2.3. Hipercolesterolemia familiar en niños.....	34
5.6. Otras características de la dieta saludable que contribuyen a la prevención de la enfermedad cardiovascular.....	23	9.1.3. Disbetalipoproteinemia familiar	34
6. Fármacos para el tratamiento de la hipercolesterolemia	24	9.1.4. Causas genéticas de la hipertrigliceridemia	34
6.1. Estatinas	24	9.1.4.1. Medidas para prevenir la pancreatitis aguda en la hipertrigliceridemia grave.....	35
6.1.1. Mecanismo de acción	24	9.1.5. Otros trastornos genéticos del metabolismo de las lipoproteínas.....	35
6.1.2. Eficacia de la prevención cardiovascular en los estudios clínicos.....	24	9.2. Niños.....	35
6.1.3. Efectos adversos de las estatinas.....	25	9.3. Mujeres.....	35
6.1.4. Interacciones.....	26	9.3.1. Prevención primaria.....	36
6.2. Fijadores de ácidos biliares.....	27	9.3.2. Prevención secundaria.....	36
6.2.1. Mecanismo de acción.....	27	9.3.3. Fármacos hipolipemiantes distintos de las estatinas....	36
6.2.2. Eficacia en estudios clínicos.....	27	9.3.4. Tratamiento hormonal.....	36
		9.4. Ancianos	36
		9.4.1. Prevención primaria	37
		9.4.2. Prevención secundaria.....	37
		9.4.3. Efectos adversos, interacciones y adherencia.....	37
		9.5. Diabetes y síndrome metabólico	37
		9.5.1. Características específicas de la dislipemia en la diabetes resistente a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2	38
		9.5.2. Evidencia sobre el tratamiento hipolipemiante	38

9.5.2.1. Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.....	38
9.5.2.2. Triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.....	38
9.5.3. Estrategias terapéuticas para pacientes con diabetes tipo 2 y síndrome metabólico.....	38
9.5.4. Diabetes tipo 1.....	39
9.6. Pacientes con síndrome coronario agudo y pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea.....	39
9.6.1. Aspectos sobre el tratamiento específico de los lípidos en el síndrome coronario agudo.....	39
9.6.2. Aspectos sobre el tratamiento específico de los lípidos en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea.....	39
9.7. Insuficiencia cardíaca y valvulopatías.....	40
9.7.1. Prevención de la insuficiencia cardíaca incidental en pacientes con cardiopatía isquémica.....	40
9.7.2. Insuficiencia cardíaca crónica.....	40
9.7.3. Valvulopatías.....	40
9.8. Enfermedades autoinmunitarias.....	40
9.9. Enfermedad renal crónica.....	41
9.9.1. Perfil lipoprotéico en la enfermedad renal crónica.....	41
9.9.2. Evidencia sobre el control de lípidos en pacientes con enfermedad renal crónica.....	41
9.9.3. Seguridad del control de lípidos en pacientes con enfermedad renal crónica.....	42
9.9.4. Recomendaciones sobre el control de lípidos en pacientes con enfermedad renal crónica.....	42
9.10. Trasplante.....	42
9.11. Enfermedad arterial periférica.....	43
9.11.1. Enfermedad arterial de extremidades inferiores.....	43
9.11.2. Enfermedad arterial carotídea.....	43
9.11.3. Retinopatía vascular.....	43
9.11.4. Prevención secundaria en pacientes con aneurisma aórtico abdominal.....	43
9.11.5. Aterosclerosis renovascular.....	43
9.12. Accidente cerebrovascular.....	43
9.12.1. Prevención primaria del accidente cerebrovascular.....	44
9.12.2. Prevención secundaria del accidente cerebrovascular.....	44
9.13. Pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana.....	44
9.14. Trastornos mentales.....	45
10. Determinación de lípidos y enzimas de pacientes con tratamiento hipolipemiante.....	46
11. Estrategias para mejorar la adherencia a los cambios en el estilo de vida y el cumplimiento del tratamiento farmacológico.....	46
11.1. Cómo lograr y mantener cambios saludables en el estilo de vida.....	47
11.2. Adherencia a la medicación.....	49
12. Mensajes sobre qué hacer y qué no hacer.....	52
13. Apéndice.....	53
14. Bibliografía.....	53

Abreviaturas

AIT: accidente isquémico transitorio
 ALT: alanina aminotransferasa
 Apo: apolipoproteína
 CC: calcio coronario
 CDF: combinación de dosis fija
 CETP: proteína de transferencia de los ésteres de colesterol
 cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
 CK: creatinina

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
 CT: colesterol total
 CV: cardiovascular
 CYP: citocromo P450
 DGAT-2: diacilglicerol aciltransferasa-2
 DHA: ácido docosahexaenoico
 DM2: diabetes mellitus tipo 2
 EAP: enfermedad arterial periférica
 EAS: *European Atherosclerosis Society*
 EC: enfermedad coronaria
 ECA: estudio clínico aleatorizado
 ECV: enfermedad cardiovascular
 EMA: Agencia Europea del Medicamento
 EPA: ácido eicosapentanoico
 ERC: enfermedad renal crónica
 ERCT: enfermedad renal crónica terminal
 ESC: Sociedad Europea de Cardiología
 FDA: *Food and Drug Administration* de Estados Unidos
 GIMc: grosor intimomedial carotídeo
 HbA_{1c}: glucohemoglobina
 HF: hipercolesterolemia familiar
 HFC: hiperlipemia familiar combinada
 HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigótica
 HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigótica
 hs-CRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad
 HTG: hipertrigliceridemia
 IC: insuficiencia cardíaca
 ICP: intervención coronaria percutánea
 IDL: lipoproteínas de densidad intermedia
 IM: infarto de miocardio
 IMC: índice de masa corporal
 ITB: índice tobillo-brazo
 LAL: lipasa lisosomal ácida
 LCAT: lecitinaciltransferasa
 LDLR: receptores de lipoproteínas de baja densidad
 LP: liberación prolongada
 Lp: lipoproteína
 LPL: lipoproteinlipasa
 MAP: médico de atención primaria
 MUFA: ácidos grasos monoinsaturados
 NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*
 NYHA: *New York Heart Association*
 OMS: Organización Mundial de la Salud
 PCSK9: proproteína convertasa subtilisina kexina 9
 PPAR- α : receptor alfa de proliferador de peroxisoma activado
 PUFA: ácidos grasos poliinsaturados
 RR: riesgo relativo
 SCA: síndrome coronario agudo
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
 SMet: síndrome metabólico
 TAR: tratamiento antirretroviral
 TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad
 TFG: tasa de filtrado glomerular
 TRL: lipoproteína rica en triglicéridos
 UE: Unión Europea
 ULN: límite superior de la normalidad
 VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
 VLDL: lipoproteína de muy baja densidad

PRÉAMBULO

Las guías de práctica clínica (GPC) tienen como objetivo reunir y evaluar toda la evidencia relevante disponible durante el proceso de elaboración sobre un tema particular para ayudar a los médicos a selec-

cionar la mejor estrategia posible de tratamiento para un paciente en particular, que sufre una enfermedad determinada, no solo teniendo en cuenta el resultado final, sino también sopesando los riesgos y los beneficios de un procedimiento diagnóstico o terapéutico concreto. Las GPC y las recomendaciones deben ayudar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario. No obstante, la decisión final sobre un paciente concreto debe tomarla el médico responsable de su salud, en consulta con el propio paciente o, cuando proceda, con la persona encargada de sus cuidados.

En los últimos años, diferentes organizaciones han elaborado un gran número de GPC, como la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Europea de Aterosclerosis (AES), entre otras. Debido al impacto de estas, se han establecido criterios de calidad para su elaboración de modo que todas las decisiones se presenten de manera clara y transparente al usuario. Las recomendaciones de la ESC para la elaboración y publicación de GPC están disponibles en la sección de guías de la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Las GPC de la ESC representan la postura oficial de la ESC sobre un tema particular y se actualizan con regularidad.

Los miembros de este Grupo de Trabajo han sido seleccionados por la ESC y han incluido una representación de la *European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* (EACPR) y la EAS, para representar a los profesionales dedicados a los cuidados médicos de los pacientes con esta enfermedad. Los expertos seleccionados realizaron una revisión exhaustiva de la evidencia publicada sobre la atención a una entidad concreta (incluidos el diagnóstico, el tratamiento, la prevención y la rehabilitación) según las normas establecidas por el Comité de la ESC para la Elaboración de GPC, aprobado por la EAS. Además, llevaron a cabo la evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, incluida la valoración de la razón riesgo/beneficio. Cuando se dispone de datos, se incluye también una estimación de los resultados sanitarios para grandes grupos de población. Se valoraron el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de una opción terapéutica particular según escalas predefinidas, tal como se indica en las tablas 1 y 2.

Los miembros del Grupo de Trabajo y los revisores del documento han declarado por escrito cualquier relación que se pueda considerar conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas están archivadas y disponibles en la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Durante el periodo de redacción, las modificaciones en las relaciones que se pudieran considerar conflicto de intereses se notificaron a la ESC y se actualizaron. El informe del Grupo de Trabajo fue financiado en su totalidad por la ESC y la EAS, y se desarrolló sin ninguna participación de la industria.

El Comité para la Elaboración de GPC de la ESC supervisa y coordina la preparación de nuevas GPC elaboradas por los Grupos de Trabajo, grupos de expertos o paneles de consenso. El Comité es responsable también del proceso de aprobación de las GPC. El Comité de la ESC y expertos externos realizaron una revisión exhaustiva del documento, tras lo cual fue aprobado por todos los miembros del

Tabla 1
Clases de recomendación

Grados de recomendación	Definición	Expresiones propuestas
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo	Se recomienda/está indicado
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento	
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia	Se debe considerar
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
Clase III	Evidencia o acuerdo general en que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

Tabla 2
Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

Grupo de Trabajo. Por último, el documento final fue aprobado por el Comité de la ESC y por la AES para su publicación en *European Heart Journal* y *Atherosclerosis*. La elaboración de la presente GPC se realizó tras la meticulosa evaluación del conocimiento científico y médico y de la evidencia disponible hasta la fecha de su redacción.

La tarea de elaboración de GPC incluye no solo la integración de la investigación más reciente, sino también la creación de herramientas educativas y programas de implementación de las recomendaciones. Para su implementación, se desarrollan ediciones de bolsillo, resúmenes en diapositivas y tarjetas, folletos con mensajes clave y versiones electrónicas para aplicaciones digitales (*smartphones*, etc.). Estas versiones son resumidas y, por lo tanto, en caso de necesidad, debe consultarse la versión completa que se encuentra disponible gratuitamente en la página web de la ESC. Se recomienda a las sociedades nacionales que forman parte de la ESC suscribir, traducir e implementar las GPC de la ESC. Los programas de implementación son necesarios porque se ha demostrado que los resultados clínicos se ven favorablemente influidos por la aplicación de las recomendaciones clínicas.

Asimismo es necesario realizar encuestas y registros para verificar si la práctica clínica real se corresponde con las recomendaciones de las guías y de esta forma se completa el ciclo entre la investigación clínica, la elaboración de las guías y su implementación en la práctica clínica.

Se recomienda a los profesionales de la salud que tengan en consideración la presente guía de la ESC y la EAS en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario, así como en la determinación y la implementación de estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas; no obstante, la decisión final sobre el cuidado de un paciente concreto, en consulta con dicho paciente y, si fuera necesario, con su representante legal, debe tomarla el médico responsable de su cuidado. Además, es responsabilidad del profesional de la salud comprobar la normativa aplicable a fármacos y dispositivos médicos antes de su prescripción.

1. QUÉ ES LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

1.1. Definición y fundamento

La enfermedad cardiovascular (ECV) mata a más de 4 millones de personas en Europa cada año. Mata a más mujeres (2,2 millones

[55%] que varones (1,8 millones [45%]), aunque las muertes cardiovasculares (CV) antes de los 65 años son más frecuentes en ellos (490.000 frente a 193.000)¹. La prevención se define como un conjunto coordinado de acciones poblacionales o individuales, con el objetivo de eliminar o minimizar el impacto de las ECV y la discapacidad asociada a ellas. La ECV sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad a pesar de las mejoras en los resultados clínicos. Hay más pacientes que sobreviven a un primer episodio de ECV y están en alto riesgo de recurrencias. Además, la prevalencia de ciertos factores de riesgo, fundamentalmente la diabetes y la obesidad, está en aumento. La importancia de la prevención de la ECV es indiscutible y debe realizarse a diferentes niveles: a) en la población general mediante la promoción de hábitos de vida saludables², y b) individualmente para personas con riesgo de ECV de moderado a alto o con ECV establecida haciendo frente a un estilo de vida poco saludable (p. ej., dieta de baja calidad, inactividad física, tabaquismo) y reduciendo los factores de alto riesgo CV como la hiperlipemia o la hipertensión. La prevención es eficaz para reducir el impacto de la ECV; eliminar los comportamientos de riesgo para la salud podría evitar, al menos, el 80% de las ECV e incluso el 40% de los cánceres, y así aportar un valor añadido a otras enfermedades crónicas^{3,4}.

1.2. Desarrollo de la guía del Grupo de Trabajo Conjunto

Esta guía representa un consenso basado en la evidencia del Grupo de Trabajo europeo constituido por la ESC y la EAS.

A partir de la evidencia disponible y la identificación de lagunas en el conocimiento que todavía persisten sobre el abordaje de la prevención de las dislipemias, el Grupo de Trabajo ha formulado una serie de recomendaciones para guiar las acciones dirigidas a prevenir la ECV en la práctica clínica mediante el control de las concentraciones plasmáticas de lípidos. El Grupo de Trabajo ha seguido los criterios de calidad para el desarrollo de las guías, que pueden consultarse en <http://www.esccardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>. Las recomendaciones están clasificadas en clases (tabla 1) y niveles de evidencia (tabla 2).

Este documento se ha desarrollado para los profesionales de la salud con el objetivo de facilitar la comunicación informada con las personas acerca de su riesgo CV y los beneficios de adoptar y mantener un estilo de vida saludable y modificar precozmente el riesgo CV. Además, la guía proporciona herramientas para que los profesionales sanitarios promuevan estrategias de intervención actualizadas e integren estas estrategias en programas de prevención regionales o nacionales y las trasladen a servicios de atención sanitaria locales, de acuerdo con las recomendaciones del *Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2010* de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁵.

Se ha considerado un enfoque del riesgo CV durante toda la vida⁶. Esto implica que, además de mejorar los hábitos de vida y reducir los niveles de factores de riesgo de los pacientes con ECV establecida y los que están en riesgo de sufrir una ECV, se debe animar a las personas sanas de cualquier edad a adoptar y mantener un estilo de vida saludable. Los profesionales de la salud desempeñan un papel importante para lograr este objetivo en la práctica clínica.

1.3. Balance coste-efectividad de la prevención

Cuadro 1 Mensajes clave

- La prevención de la ECV, ya sea por cambios en el estilo de vida o con medicación, es una estrategia rentable en los diferentes contextos, incluidos los enfoques basados en la población y las acciones dirigidas a sujetos en riesgo alto
- La relación coste-efectividad depende de varios factores, como el riesgo CV basal, el precio de los fármacos u otras intervenciones, los procedimientos de reembolso y las medidas preventivas

CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular.

En 2009, los costes sanitarios relacionados con la ECV en Europa ascendieron a 106.000 millones de euros, lo que representa aproximadamente un 9% del gasto sanitario total de toda la Unión Europea (UE)⁸. Se prevé que en Estados Unidos los costes directos anuales de la ECV se tripliquen entre 2010 y 2030⁹. Es decir, la ECV representa una carga económica considerable para la sociedad, lo que exige un abordaje eficaz de su prevención. Hay consenso a favor de un enfoque que combine diversas estrategias para mejorar la salud CV desde la infancia en la población general, con acciones que permitan mejorar la salud CV de las personas con riesgo aumentado de ECV o con ECV establecida.

La mayoría de los estudios que han evaluado la relación coste-efectividad de la prevención de la ECV combinan evidencias procedentes de la investigación clínica con aproximaciones de simulación; los datos de los estudios clínicos controlados aleatorizados (ECA) son relativamente escasos^{7,10,11}. Los resultados de coste-efectividad dependen mucho de parámetros tales como la edad de la población diana, el riesgo de ECV general de la población y el coste de las intervenciones. Por consiguiente, los resultados obtenidos en un país pueden no ser válidos en otro. Además, ciertos cambios, como la introducción de fármacos genéricos, pueden variar significativamente la relación coste-efectividad¹². En general, los cambios en el estilo de vida a escala poblacional pueden ser más rentables que los tratamientos farmacológicos (tabla 3).

Tabla 3

Propuestas para llevar a cabo un estilo de vida saludable

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Las medidas para implementar estilos de vida saludables son más rentables que las intervenciones farmacológicas poblacionales	Ila	B	7

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

Más de la mitad de la reducción en la mortalidad CV en las últimas 3 décadas se ha atribuido a cambios poblacionales de los factores de riesgo CV, principalmente reducciones de la concentración de colesterol, la presión arterial y el consumo de tabaco¹³⁻¹⁶. Esta tendencia favorable está contrarrestada, en parte, por el aumento de otros factores de riesgo importantes, como la obesidad y la diabetes tipo 2¹³⁻¹⁶. El envejecimiento de la población también contribuye a aumentar el número absoluto de episodios de ECV¹⁷.

Se ha demostrado que diversas intervenciones dirigidas a la población afectan de forma eficaz al estilo de vida de las personas, entre las que cabe destacar la conciencia y el conocimiento de cómo los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida han contribuido al aumento de la ECV en las décadas recientes y el incuestionable impacto que ha tenido la reducción del consumo de tabaco y de las concentraciones de colesterol. Además, la legislación dirigida a promover hábitos de vida saludables, como la reducción del consumo de sal y la prohibición de fumar, es rentable para la prevención de la ECV¹⁸⁻²².

También son medidas eficaces la reducción del colesterol plasmático con estatinas^{10,11,23-25} y las mejoras en el control de la presión arterial^{26,27}. Es importante tener en cuenta que una considerable proporción de pacientes que reciben tratamiento farmacológico hipolipemiente o antihipertensivo no toman la medicación de manera adecuada o no alcanzan los objetivos terapéuticos^{28,29}, lo que tiene consecuencias clínicas y económicas³⁰. Reforzar las medidas dirigidas a mejorar la adherencia al tratamiento es rentable^{31,32}.

Se ha señalado que la prescripción a toda la población mayor de 55 años de una única pastilla que contenga una combinación de fármacos CV (el policomprimido o *polypill*) podría prevenir hasta un 80% de los episodios de ECV³³ y ser rentable³⁴. Parte de la rentabilidad del policomprimido se debe a la mejora en la adherencia al tratamiento, aunque todavía no se ha evaluado cuál es la combinación farmacológica con



Figura 1. Pirámide de impacto en la salud.

mejor relación coste-efectividad y a qué población diana debe aplicarse³⁵.

Numerosas evidencias han cuantificado los esfuerzos relativos y los costes en relación con el impacto que tienen en la salud. Los esfuerzos pueden representarse en la pirámide del impacto en la salud (figura 1), en la que las intervenciones con mayor impacto en la población representan la base de la pirámide y las intervenciones que requieren un esfuerzo individual importante se encuentran en el vértice³⁶.

La relación coste-efectividad de la prevención de la ECV se ha calculado en diversos contextos. Según la OMS, los cambios en las políticas y el medio ambiente pueden reducir la ECV en todos los países por menos de 1 dólar por persona y año, mientras que las intervenciones individuales son considerablemente más caras³⁷. Un estudio del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) ha calculado que un programa nacional en Reino Unido que reduzca el riesgo CV de la población en un 1% podría prevenir 25.000 casos de ECV y generar unos ahorros de 40 millones de euros al año³⁸. Las tasas de mortalidad por enfermedad coronaria (EC) podrían disminuir a la mitad con solo una moderada reducción de los factores de riesgo³⁹ y se ha apuntado que 8 prioridades dietéticas por sí solas podrían reducir a la mitad las muertes por ECV⁴⁰.

Hay consenso en que se debe actuar en todos los niveles de la pirámide, aunque es necesario hacer mayor hincapié en el segundo nivel. Actuando en los niveles inferiores de la pirámide del impacto en la salud también se aborda la brecha socioeconómica de la salud CV, que no se ha reducido a pesar de las importantes mejoras del tratamiento de la ECV producidas en las últimas décadas^{9,10}.

Cuadro 2

Lagunas en la evidencia

- La mayoría de los estudios de coste-efectividad se basan en simulaciones. Se necesitan más datos, sobre todo de ensayos clínicos controlados y aleatorizados
- La eficacia del policomprimido en prevención primaria requiere más estudios

2. RIESGO CARDIOVASCULAR TOTAL

2.1. Cálculo del riesgo cardiovascular total

En el contexto de esta guía, el riesgo CV se refiere a la probabilidad de que una persona sufra un evento CV aterosclerótico mortal o no mortal en un periodo de tiempo definido.

2.1.1. Fundamento de la evaluación del riesgo cardiovascular total

Todas las guías actuales sobre prevención de ECV en la práctica clínica recomiendan la evaluación del riesgo de EC o riesgo CV total, ya que la ECV aterosclerótica suele ser el resultado de diversos factores de riesgo y la prevención de la ECV en una persona determinada se debe adaptar a su riesgo CV total: cuanto mayor es el riesgo, más intensa debe ser la medida que aplicar.

Actualmente se dispone de muchos sistemas de evaluación del riesgo ampliamente validados, entre ellos los sistemas de Framingham⁴¹, SCORE⁴², ASSIGN (modelo de estimación del riesgo CV de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*)⁴³, Q-Risk⁴⁴, PROCAM⁴⁵, Reynolds^{46,47}, CUORE⁴⁸, las *Pooled Cohort Equations*⁴⁹ y el *Globorisk*⁵⁰. La mayoría de las guías usan uno de estos sistemas de puntuación de riesgo⁵⁰⁻⁵².

Una de las ventajas del sistema SCORE es que puede recalibrarse para usarlo en diferentes poblaciones mediante el ajuste de las tendencias de mortalidad por ECV y la prevalencia de los factores de riesgo. Existen versiones calibradas específicamente para el país en Bélgica, Chipre, República Checa, Alemania, Grecia, Polonia, Eslovaquia, España, Suiza y Suecia y versiones electrónicas específicas para el país en Bosnia y Herzegovina, Croacia, Estonia, Francia, Rumanía, Federación Rusa y Turquía, que pueden consultarse en: <http://www.heartscore.org>. Existen otros sistemas de cálculo del riesgo que también pueden recalibrarse, aunque el proceso es más sencillo para la mortalidad que para el total de eventos. La guía europea sobre prevención de ECV en la práctica clínica (versión 2012)⁶ recomienda el uso del sistema SCORE porque se basa en series de datos derivados de cohortes europeas grandes y representativas.

Las tablas de riesgo, como las utilizadas en el modelo SCORE, facilitan el cálculo del riesgo de personas aparentemente sanas que no tienen ECV documentada. Los pacientes que han sufrido un evento clínico, como síndrome coronario agudo (SCA) o accidente cerebrovascular (ACV), tienen un riesgo muy alto de sufrir después otro episodio y deben ser derivados automáticamente a evaluación y control de los factores de riesgo y tratamiento (tabla 6).

Los principios básicos para la evaluación del riesgo, tal como se detallan en esta guía, pueden definirse de la siguiente manera:

1. Se considera automáticamente que tienen un riesgo CV total muy alto o alto; por tanto, no se precisan modelos de cálculo de riesgo, sino un control activo de todos los factores de riesgo en las personas con:
 - ECV documentada.
 - Diabetes tipo 1 o tipo 2.
 - Niveles muy altos de factores de riesgo individuales.
 - Enfermedad renal crónica (ERC) (véase la sección 9.9).
2. Para el resto de la población, se recomienda el uso de sistemas de cálculo del riesgo como el SCORE para estimar el riesgo CV total, ya que muchas personas pueden tener diversos factores de riesgo que, combinados, pueden dar lugar a un nivel inesperadamente alto de riesgo CV total.

El sistema SCORE calcula el riesgo acumulado a 10 años de sufrir un primer evento aterosclerótico mortal, como infarto de miocardio, ACV u otra enfermedad arterial oclusiva, incluida la muerte súbita. El cálculo del riesgo se representa en forma de tablas para regiones europeas de alto y bajo riesgo (figura 2 y figura 3). Se incluyen todos los códigos de las enfermedades de la Clasificación Internacional de Enfermedades que estén relacionados con muertes de origen vascular por causa aterosclerótica. Otros sistemas solo calculan el riesgo de EC.

El motivo de que se mantenga un sistema que calcula el riesgo de eventos mortales en contraposición a los mortales + no mortales es que los no mortales dependen de la definición, el desarrollo de prue-

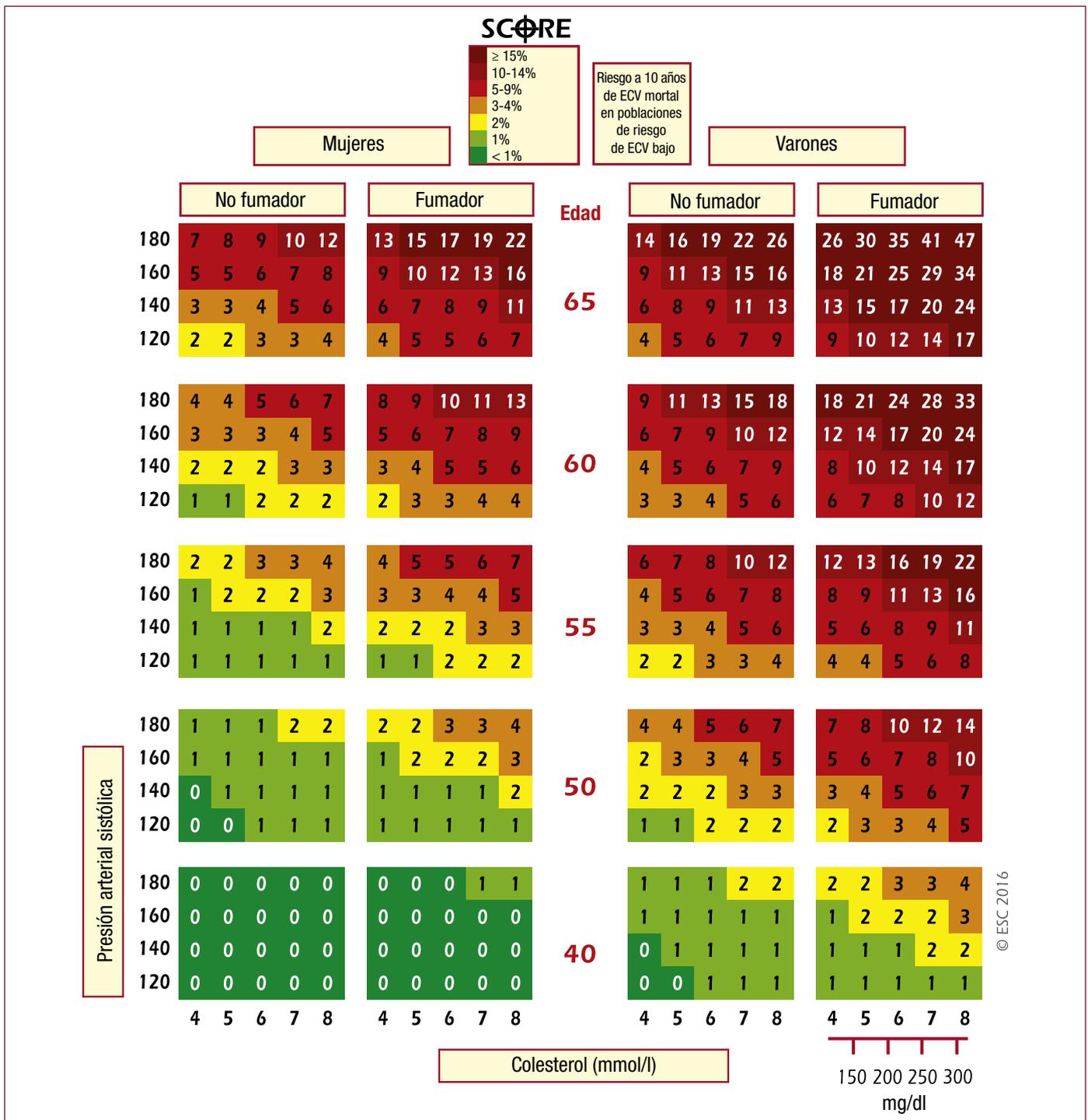


Figura 2. Tabla SCORE: riesgo a 10 años de ECV mortal en poblaciones de riesgo CV alto basado en los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, consumo de tabaco, presión arterial sistólica y colesterol total. Para convertir el riesgo de ECV mortal a riesgo de ECV total (mortal + no mortal), se multiplica por 3 para varones y por 4 para mujeres (y ligeramente menos para los ancianos). Nota: la clasificación del riesgo SCORE está pensada para personas sin ECV establecida, diabetes, enfermedad renal crónica, hipercolesterolemia familiar o niveles elevados de factores de riesgo individuales, porque estas ya tienen un riesgo alto y necesitan asesoramiento intensivo sobre los factores de riesgo. CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular.

bas diagnósticas y los métodos de valoración, que pueden ir variando, lo que da lugar a multiplicadores muy variables para la conversión de eventos mortales en totales. Además, las tablas de eventos totales, a diferencia de las que se basan en mortalidad, no pueden recalibrarse fácilmente para ajustarse a las diferentes poblaciones.

Obviamente, el riesgo total de eventos mortales + no mortales es mayor y hay un gran interés de los clínicos en que se pueda cuantificar. Los datos del SCORE indican que el riesgo total de un evento de

ECV es 3 veces mayor que el riesgo de muerte CV de los varones, de modo tal que un riesgo SCORE del 5% se traduce en un riesgo de ECV del 15% de las variables principales de ECV (mortales y no mortales). El multiplicador es aproximadamente 4 en mujeres y algo menos en ancianos.

Los clínicos suelen pedir que se establezca un umbral de intervención a partir del cual se adopten medidas terapéuticas. Esto es problemático, ya que el riesgo es un continuo y no hay un umbral a partir del

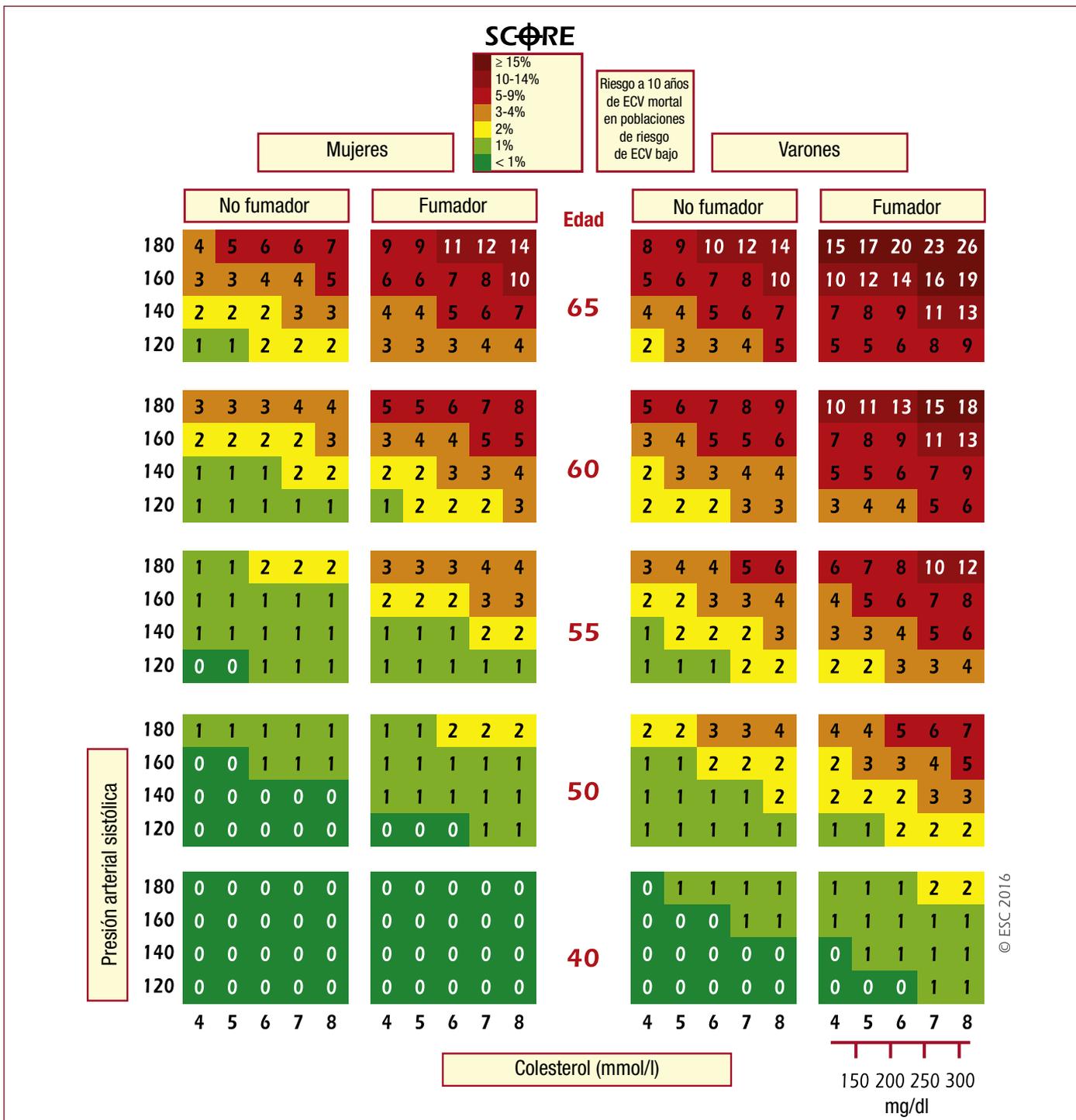


Figura 3. Tabla SCORE: riesgo a 10 años de ECV mortal en poblaciones de riesgo CV bajo basado en los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, consumo de tabaco, presión arterial sistólica y colesterol total. Para convertir el riesgo de ECV mortal a riesgo de ECV total (mortal + no mortal), se multiplica por 3 para varones y por 4 para mujeres (y ligeramente menos para los ancianos). Nota: la clasificación del riesgo SCORE está pensada para personas sin ECV establecida, diabetes, enfermedad renal crónica, hipercolesterolemia familiar o niveles elevados de factores de riesgo individuales, porque estas ya tienen un riesgo alto y necesitan asesoramiento intensivo sobre los factores de riesgo. CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular.

cual se pueda indicar automáticamente un fármaco, por ejemplo. Esto se aplica a todos los factores de riesgo continuos, como el colesterol plasmático o la presión sistólica. Existe un problema específico relacionado con las personas jóvenes que tienen altos niveles de factores de riesgo; un riesgo absoluto bajo puede esconder un riesgo relativo muy alto para el que se deberían recomendar cambios importantes en el estilo de vida. Por esta razón, y para motivar a las personas jóvenes a cambiar lo antes posible sus hábitos de vida poco saludables, puede

ser útil utilizar escalas de cálculo de su riesgo relativo que ilustren cómo los cambios en el estilo de vida pueden reducir sustancialmente el riesgo relativo (figura 4).

Otra aproximación al problema para las personas jóvenes es el uso de la edad de riesgo CV. La edad de riesgo de una persona con varios factores de riesgo CV es la edad de una persona con el mismo nivel de riesgo pero con unos niveles de factores de riesgo ideales. Así, por ejemplo, un varón de 40 años de riesgo alto puede tener una edad de

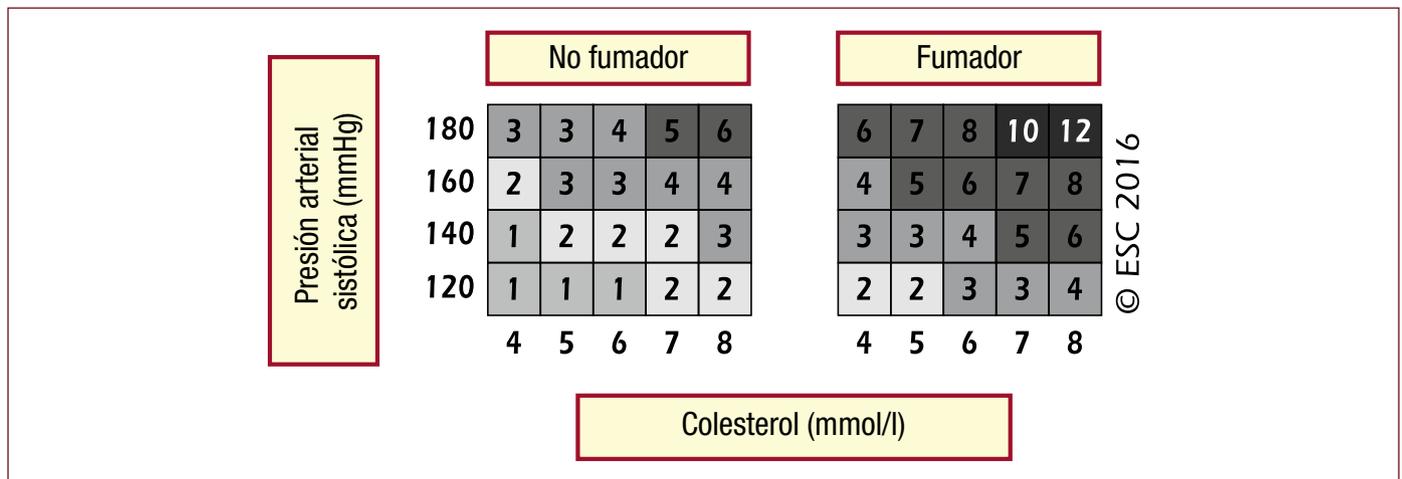


Figura 4. Tabla de riesgo relativo de mortalidad cardiovascular a 10 años. Es importante subrayar que esta tabla muestra el riesgo RELATIVO, y no el absoluto. Los riesgos son RELATIVOS a 1, en la parte inferior izquierda. Por lo tanto, una persona situada en la parte superior derecha tiene un riesgo relativo 12 veces mayor que el de una persona situada en la parte inferior izquierda.

riesgo ≥ 60 años. La edad de riesgo es una forma intuitiva y fácilmente comprensible de ilustrar la reducción probable de la esperanza de vida a la que se expone una persona joven con un riesgo relativo de ECV elevado a pesar de tener un riesgo absoluto bajo si no se adoptan medidas preventivas. La edad de riesgo se puede calcular visualmente consultando las tablas SCORE (tal como se ilustra en la figura 5). En estas tablas, la edad de riesgo se calcula respecto a los niveles de factores de riesgo ideales, que son: no ser fumador, tener el colesterol total en 4 mmol/l (155 mg/dl) y una presión sistólica de 120 mmHg. La edad de riesgo también se calcula automáticamente como parte de la última versión del HeartScore (<http://www.HeartScore.org>).

Se ha demostrado que la edad de riesgo es independiente de la variable CV empleada^{51,52}, lo que resuelve el dilema sobre si es mejor usar un sistema de cálculo de riesgo basado en la mortalidad CV o en la variable más atractiva pero menos fiable de eventos de ECV. La edad de riesgo se puede usar en cualquier población independientemente del riesgo basal o de las tendencias en la mortalidad, de modo que evita la necesidad de recalibraciones. Actualmente se recomienda usar la edad de riesgo para ayudar a comunicar el riesgo, sobre todo para personas jóvenes con un riesgo absoluto bajo pero con un riesgo relativo alto. No se recomienda basar las decisiones terapéuticas en la edad de riesgo.

El riesgo a lo largo de la vida es otra aproximación que permite ilustrar el impacto de los factores de riesgo y puede ser útil para personas jóvenes⁵³. Cuanto mayor es la carga de los factores de riesgo, mayor es el riesgo a lo largo de la vida. Este enfoque da lugar a cifras de riesgo más altas en las personas jóvenes debido a mayores tiempos de exposición. Por lo tanto, es más útil para ilustrar el riesgo que para guiar el tratamiento, ya que los estudios clínicos terapéuticos se han basado en periodos fijos de seguimiento y no en el riesgo a lo largo de la vida, y este tipo de enfoque probablemente conduciría a un uso excesivo de fármacos en los pacientes jóvenes.

Las personas mayores también representan un problema. En algunas categorías de edad, la gran mayoría de las personas (especialmente varones) tendrán un cálculo del riesgo de muerte CV > 5 -10% considerando únicamente la edad (y el sexo), incluso cuando otros factores de riesgo CV sean relativamente bajos. Esto puede conducir a un uso excesivo de fármacos en los ancianos que el médico debe valorar detenidamente. Un estudio reciente ha demostrado que los coeficientes β no son constantes en el envejecimiento y que el sistema SCORE sobrestima el riesgo de los ancianos⁵⁴. Este trabajo incluye tablas ilustrativas para los mayores de 65 años. Estas personas se benefician de dejar de fumar y controlar la hipertensión y la hiperlipemia, pero es necesario el juicio clínico para evitar los efectos secundarios derivados de la sobremedicación.

Hay tablas SCORE tanto para el colesterol total (CT) como para el cociente CT:colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). No obstante, estudios ulteriores sobre los datos del sistema SCORE han demostrado que el cHDL tiene mayor contribución al cálculo de riesgo cuando se considera como una variable separada en lugar de formar parte del cociente. Por ejemplo, el cHDL modifica el riesgo en todos los niveles según las tablas de colesterol del SCORE⁵⁵. Además, este efecto se observa en ambos sexos y todos los grupos de edad, incluidas las mujeres mayores. Esto es especialmente importante en niveles de riesgo que están justo por debajo del umbral del 5% necesario para la modificación intensiva del riesgo; muchas de estas personas requieren consejo médico intensivo si su concentración de cHDL es baja. Las tablas sobre cHDL están disponibles en la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). El impacto adicional del cHDL en el cálculo de riesgo se ilustra en la figura 6 y la figura 7. En estas tablas, el cHDL se usa como variable categórica. La versión electrónica del SCORE, HeartScore (<http://www.heartscore.org>), se ha modificado para tener en cuenta el cHDL de manera continua, que es incluso mejor; se recomienda su uso para mejorar la precisión de la evaluación del riesgo. En conjunto, el cHDL tiene un efecto moderado pero útil para refinar el cálculo del riesgo⁵⁶, pero puede no ser universal, ya que su efecto puede estar ausente en algunas poblaciones de bajo riesgo, sobre todo aquellas cuya concentración de cHDL media es relativamente alta⁵⁷.

2.1.2. Cómo usar las tablas de cálculo de riesgo

Cuando se trata de países europeos y países con sociedades de cardiología que pertenezcan a la ESC, se debe considerar usar las tablas de bajo riesgo en Austria, Bélgica, Chipre, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Islandia, Irlanda, Israel, Italia, Luxemburgo, Malta, Países Bajos, Noruega, Portugal, San Marino, Eslovenia, España, Suecia, Suiza y Reino Unido. Aunque cualquier punto de corte es arbitrario y está abierto al debate, los puntos de corte que se usan en esta guía para considerar un país como de «bajo riesgo» se basan en las tasas de mortalidad por ECV de 2012 ajustadas por la edad ($< 225/100.000$ varones y $< 175/100.000$ mujeres) (<http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en>).

Se debe considerar el uso de las tablas de alto riesgo en los demás países. De ellos, algunos tienen un riesgo muy alto, por lo que las tablas de riesgo alto pueden subestimar el riesgo en esos países. Son los países con una tasa de mortalidad por ECV más del doble del valor de corte de los países de bajo riesgo según las estadísticas de la OMS de 2012 (<http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en>): $\geq 450/100.000$ varones o $\geq 350/100.000$ mujeres (Albania, Argelia, Arme-

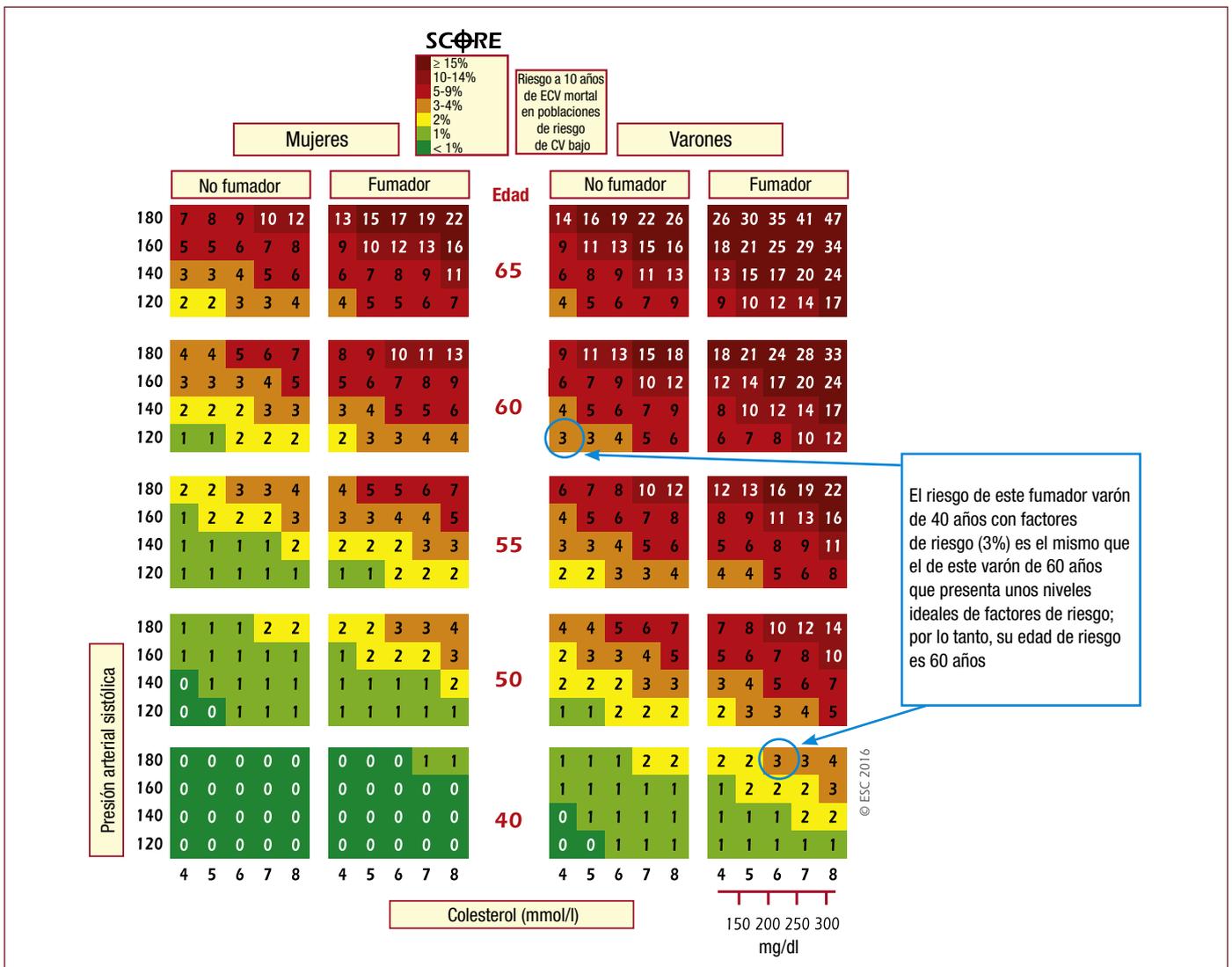


Figura 5. Ilustración del concepto de edad de riesgo. CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular.

nia, Azerbaiyán, Bielorrusia, Bulgaria, Egipto, Georgia, Kazajistán, Kirguistán, Letonia, Antigua República Yugoslava de Macedonia, República de Moldavia, Federación Rusa, República Árabe de Siria, Tayikistán, Turkmenistán, Ucrania y Uzbekistán). Los demás países de riesgo alto son Bosnia y Herzegovina, Croacia, Estonia, Hungría, Lituania, Montenegro, Marruecos, Polonia, Rumanía, Serbia, Eslovaquia, Túnez y Turquía. Es importante tener en cuenta que varios países han desarrollado recalibraciones nacionales para evaluar las tendencias en la mortalidad y la distribución de los factores de riesgo. Este tipo de tablas probablemente representen mejor los actuales niveles de riesgo.

La privación social y el estrés psicosocial sientan las bases de un riesgo aumentado⁵⁷. En personas de riesgo intermedio, otros factores, incluidos los factores metabólicos como el aumento de apolipoproteína B (apoB), lipoproteína (a) (Lp(a)), triglicéridos (TG) o proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) o la presencia de albuminuria, pueden mejorar la clasificación del riesgo. Hay muchos otros biomarcadores que también se asocian a riesgo de ECV aumentado, aunque muy pocos se han asociado a una reclasificación apreciable. También es más alto que el que indican las tablas SCORE el riesgo CV total de las personas asintomáticas con marcadores de daño vascular aterosclerótico subclínico anormales detectados por calcio coronario (CC), índice tobillo-brazo (ITB), velocidad de onda de pulso o ecografía carotídea. En los estudios que comparan estos marcadores, el CC tiene la mejor capacidad de reclasificación⁵⁸⁻⁶⁰.

Las personas que necesitan reclasificación son las del grupo de riesgo CV intermedio. Por lo tanto, en este grupo es interesante usar métodos que permitan detectar esos marcadores (clase IIa, nivel de evidencia B). Los valores de corte que deben usarse cuando se consideren estos marcadores como modificadores del riesgo CV total son un índice CC > 400 unidades Agatston, un ITB < 0,9 o > 1,40, una velocidad de onda de pulso de 10 m/s y la presencia de placas en la ecografía carotídea. Algunos factores como el cHDL o la apoA₁ elevados y una historia familiar de longevidad también pueden reducir el riesgo.

2.2. Niveles de riesgo

El cálculo del riesgo CV total es parte de un sistema continuo. Los puntos de corte utilizados para definir niveles de alto riesgo son en parte arbitrarios y se basan en niveles de riesgo en los que se han observado beneficios evidentes en ensayos clínicos. En la práctica clínica, se debe tener en cuenta aspectos prácticos relacionados con los sistemas sanitarios locales y los seguros médicos. La identificación y el control de los factores de riesgo no deben limitarse únicamente a las personas con riesgo alto; las personas en riesgo moderado también deben recibir consejo médico sobre cambios en el estilo de vida y, en algunos casos, tratamiento farmacológico para controlar las concentraciones plasmáticas de lípidos.

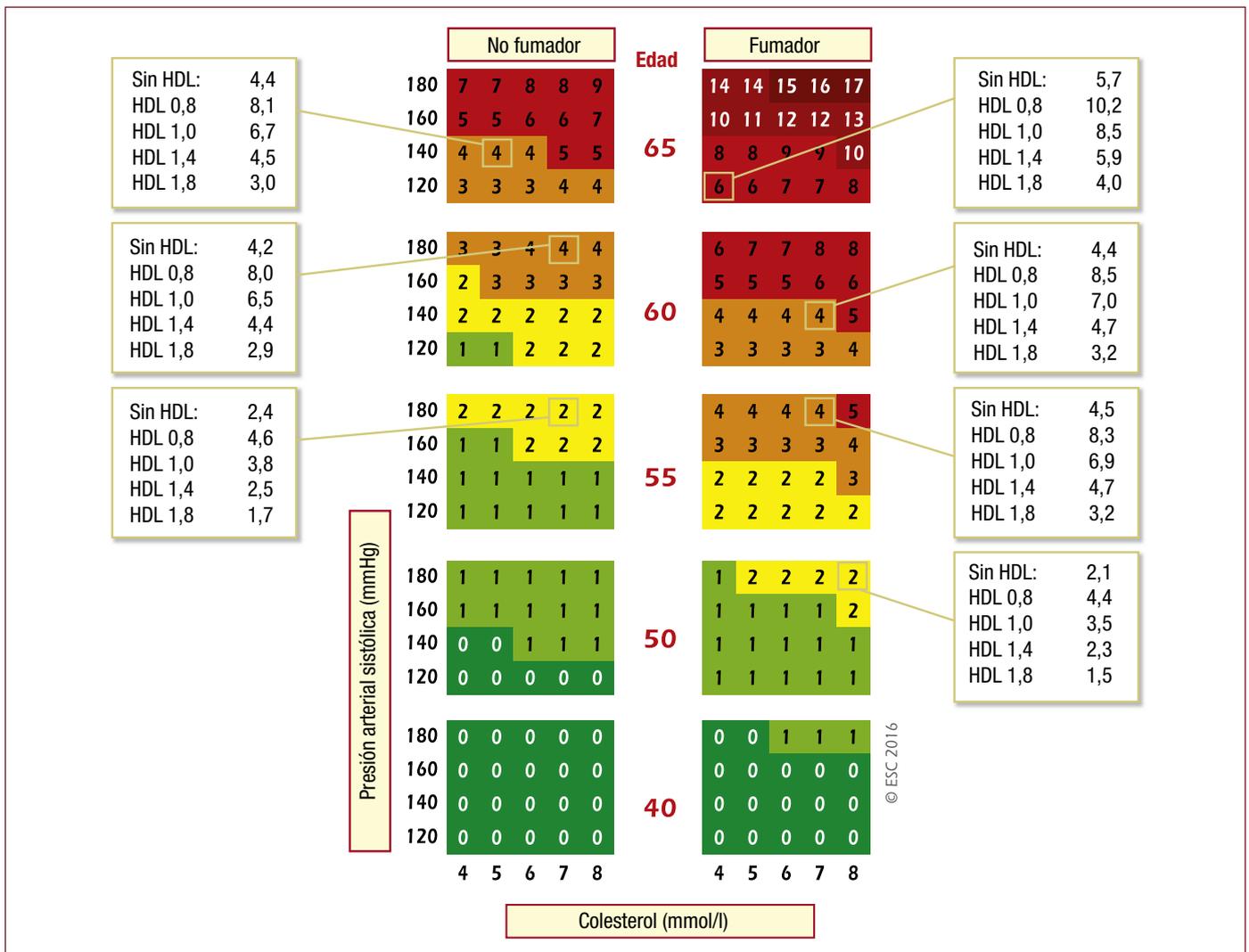


Figura 6. Función de riesgo sin el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en mujeres de poblaciones con riesgo de enfermedad cardiovascular alto, con ejemplos de los riesgos calculados correspondientes cuando se incluyen diferentes concentraciones de cHDL.

Cuadro 3

Cómo usar las tablas de cálculo de riesgo

Para calcular el riesgo de muerte por ECV a 10 años que tiene una persona, encuentre en la tabla el sexo, si es o no fumadora y la edad. Busque en la tabla la celdilla que se encuentra más próxima a su presión arterial y CT. El cálculo de riesgo debe ajustarse al alza a medida que la persona se acerca a la siguiente categoría de edad

El riesgo se evalúa según los valores de CT y presión arterial sistólica antes del tratamiento, si se conoce. Cuanto más largo y eficaz sea el tratamiento, mayor es la reducción del riesgo, aunque en general no será mayor que un tercio, aproximadamente, del riesgo basal. Por ejemplo, en el caso de una persona que toma tratamiento antihipertensivo y cuya presión arterial previa no se conoce, un riesgo CV SCORE del 6% significa que el riesgo CV total previo al tratamiento podría ser del 9%

Se debe ofrecer asesoramiento a las personas con bajo riesgo para que mantengan su estado de riesgo bajo. Aunque no hay un valor umbral que se pueda aplicar universalmente, la intensidad del asesoramiento debe aumentar a medida que aumenta el riesgo

Las tablas se pueden usar para ilustrar los efectos de reducir los factores de riesgo, ya que el beneficio no es inmediato y los resultados de los estudios clínicos aleatorizados suelen dar mejores estimaciones de los beneficios. En general, los sujetos que dejan de fumar disminuyen rápidamente a la mitad su riesgo acumulado

Cuadro 4

Índices

Las tablas pueden ayudar a la evaluación y manejo del riesgo, pero deben interpretarse de acuerdo con el conocimiento y la experiencia del médico y la probabilidad de ECV previa al cálculo

El riesgo está sobrestimado en países con mortalidad por ECV decreciente y está subestimado en países con mortalidad creciente. Para corregir este error, se lleva a cabo la recalibración (www.heartscore.org)

Los cálculos de riesgo parecen más bajos en las mujeres que en los varones. No obstante, el riesgo de las mujeres solo está diferido; el riesgo de una mujer de 60 años es parecido al de un varón de 50 años. Últimamente mueren por ECV más mujeres que varones

Los riesgos relativos pueden estar inesperadamente altos en personas jóvenes, incluso cuando el valor de riesgo absoluto sea bajo. Las tablas de riesgo relativo (figura 4) y cálculo de la edad de riesgo (figura 5) pueden ser útiles para identificar y asesorar a estas personas

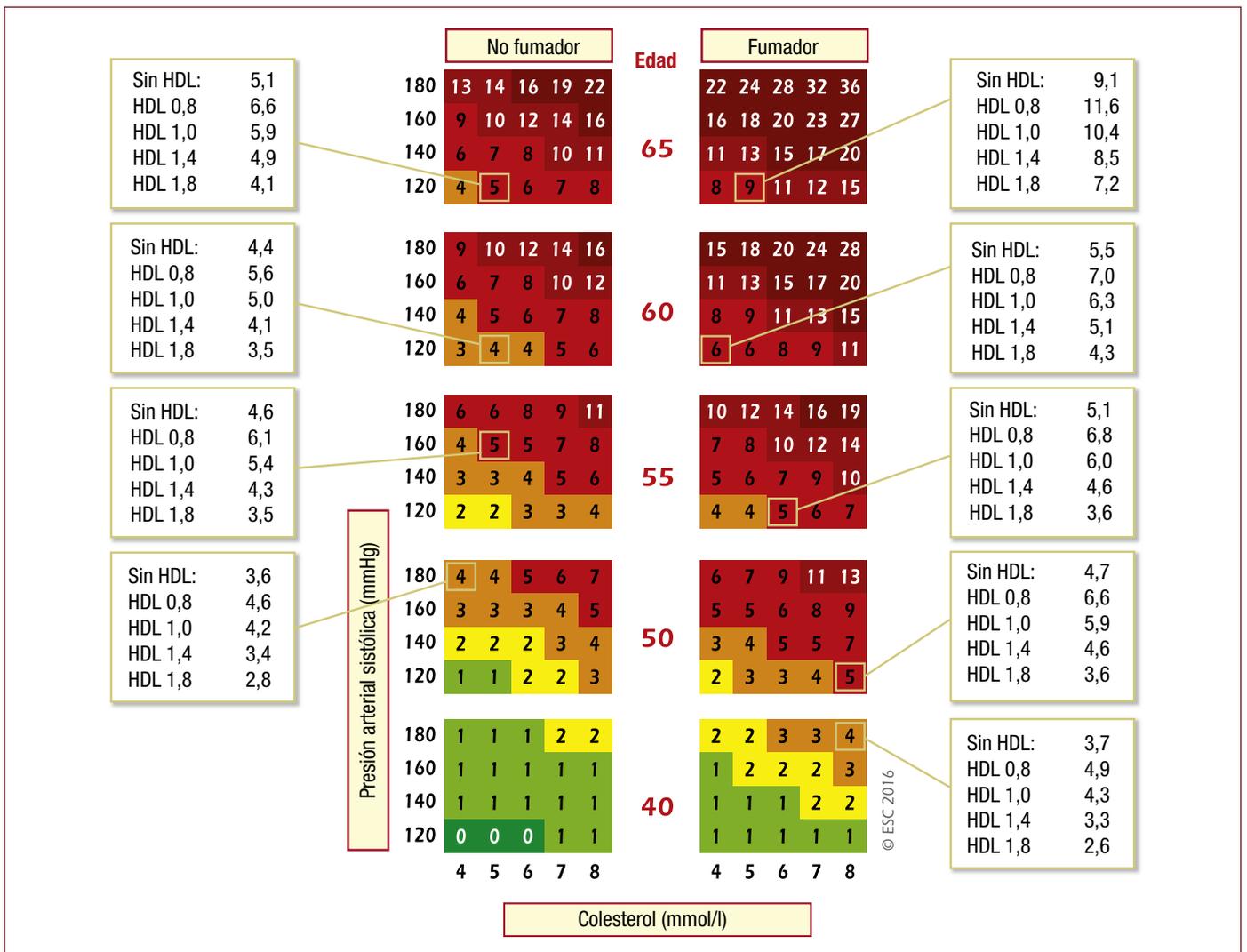


Figura 7. Función de riesgo sin el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en los varones de poblaciones con riesgo de enfermedad cardiovascular alto, con ejemplos de los riesgos calculados correspondientes cuando se incluyen diferentes concentraciones de cHDL.

Cuadro 5

Factores que modifican los riesgos SCORE

Marginación social (origen de muchas causas de enfermedades cardiovasculares)
Obesidad y obesidad central, determinadas a partir del índice de masa corporal y el perímetro de la cintura, respectivamente
Inactividad física
Estrés psicosocial, incluido el agotamiento vital
Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura (varones < 55 años; mujeres < 60 años)
Enfermedades autoinmunitarias y otros trastornos inflamatorios
Trastornos psiquiátricos mayores
Tratamiento por infección con el virus de la inmunodeficiencia humana
Fibrilación auricular
Hipertrofia ventricular izquierda
Enfermedad renal crónica
Síndrome de apnea obstructiva del sueño

Cuadro 6

Mensajes clave

En personas aparentemente sanas, el riesgo de enfermedad cardiovascular suele ser consecuencia de múltiples factores de riesgo que interactúan. Esta es la base del cálculo del riesgo cardiovascular total y su tratamiento
Se debe considerar el cribado de los factores de riesgo, incluido el perfil lipídico, de los varones mayores de 40 años y las mujeres mayores de 50 o posmenopáusicas
Los sistemas de cálculo de riesgo, como el SCORE, pueden ayudar en la toma de decisiones de tratamiento lógicas y evitar el sobretreatmento o el infratreatmento
Algunos sujetos se autodeclaran en riesgo de enfermedad cardiovascular alto o muy alto sin necesidad de cuantificar el riesgo y requieren atención inmediata a todos los factores de riesgo
Esto se cumple en el caso de pacientes con enfermedad cardiovascular documentada, diabetes o ERC
Todos los sistemas de cálculo del riesgo son aproximados y es preciso considerar con cuidado el valor de la calificación obtenida
Otros factores que modifican el riesgo pueden incluirse en sistemas electrónicos de cálculo del riesgo como el HeartScore (www.heartscore.org)
El enfoque basado en el riesgo total permite cierta flexibilidad: cuando no se pueda alcanzar la perfección con un factor de riesgo, se puede reducir el riesgo actuando intensamente en los demás factores

En este grupo de pacientes, el médico debe intentar hacer todo lo posible para:

- Prevenir un aumento ulterior del riesgo CV total.
- Aumentar la toma de conciencia sobre el peligro del riesgo CV.
- Mejorar la comunicación sobre el riesgo.
- Promover medidas de prevención primaria.

Las personas con riesgo bajo deben recibir asesoramiento médico para mantenerse en ese estado. Por lo tanto, la intensidad de las medidas preventivas debe ajustarse al riesgo CV total del paciente. El principal determinante del riesgo CV total es la edad, a la que se puede considerar «el tiempo de exposición» a los factores de riesgo. Esto plantea el problema de que la mayoría de las personas mayores fumadoras en los países de alto riesgo serían candidatas a recibir tratamiento hipolipemiante, incluso cuando la presión arterial sea normal. Se recomienda encarecidamente a los médicos que usen su juicio clínico a la hora de tomar decisiones terapéuticas para los ancianos, con una apuesta decidida por la aplicación de medidas sobre el estilo de vida, como dejar de fumar en primera instancia.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, se puede proponer los niveles de riesgo CV total expuestos en la tabla 4.

2.2.1. Estrategias de intervención basadas en el riesgo

En la tabla 5 se muestran estrategias de intervención acordes con el riesgo CV total y la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Este enfoque se basa en la evidencia procedente de múltiples metanálisis y ECA individuales, que muestran una reducción consistente y gradual del riesgo de ECV en respuesta a las reducciones en las concentraciones de CT y cLDL⁶¹⁻⁷¹. Estos estudios clínicos concuerdan en demostrar que, cuanto mayor es la concentración inicial de cLDL, mayor es la reducción absoluta del riesgo, mientras que la reducción relativa del riesgo permanece constante para cualquier valor basal de cLDL. En la sección 6 se presenta consejo sobre los tratamientos farmacológicos individuales.

Tabla 4
Categorías de riesgo

Riesgo muy alto	Sujetos con alguno de los siguientes parámetros: • ECV clínica o documentada por imagen de manera inequívoca. La ECV clínica documentada incluye IAM previo, SCA, revascularización coronaria y otros procedimientos de revascularización arterial, ACV y AIT, aneurisma aórtico y EAP. La ECV documentada inequívocamente por imagen incluye la presencia de placa significativa en la angiografía coronaria o ecografía carotídea. No incluye cierto aumento de parámetros de imagen continuos como GIMc • DM con daño en órganos diana como proteinuria o con un factor de riesgo mayor como tabaquismo, hipercolesterolemia importante e hipertensión significativa • ERC grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m ²) • Estimación SCORE ≥ 10%
Riesgo alto	Sujetos con: • Factores de riesgo aislados muy elevados, sobre todo colesterol > 8 mmol/l (> 310 mg/dl) (p. ej., en la hipercolesterolemia familiar) o PA ≥ 180/110 • La mayoría de las demás personas con DM (excepto jóvenes con DM tipo 1 sin factores de riesgo mayores, que pueden tener un riesgo bajo o moderado) • ERC moderada (TFG 30-59 ml/min/1,73 m ²) • Estimación SCORE ≥ 5% y < 10%
Riesgo moderado	SCORE ≥ 1% y < 5% a 10 años. Muchas personas de edad mediana a avanzada pertenecen a esta categoría
Riesgo bajo	SCORE < 1%

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; ERC: enfermedad renal crónica; GIMc: grosor intimomedial carotídeo; IAM: infarto agudo de miocardio; PA: presión arterial; SCA: síndrome coronario agudo; SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*; TFG: tasa de filtrado glomerular.

Tabla 5
Posibles estrategias de intervención en función del riesgo cardiovascular total y la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

Riesgo CV total (SCORE), %	Concentración de cLDL				
	< 70 mg/dl < 1,8 mmol/l	70 a < 100 mg/dl 1,8 a < 2,6 mmol/l	100 a < 155 mg/dl 2,6 a < 4,0 mmol/l	155 a < 190 mg/dl 4,0 a < 4,9 mmol/l	≥ 190 mg/dl ≥ 4,9 mmol/l
< 1	Recomendaciones de estilo de vida	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla			
Clase ^a /Nivel ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥ 1 a < 5	Recomendaciones de estilo de vida	Recomendaciones de estilo de vida	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla
Clase ^a /Nivel ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥ 5 a < 10 o riesgo alto	Recomendaciones de estilo de vida	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla	Intervenciones en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervenciones en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervenciones en estilo de vida y farmacológica concomitantes
Clase ^a /Nivel ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥ 10 o riesgo muy alto	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla	Intervenciones en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervenciones en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervenciones en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervenciones en estilo de vida y farmacológica concomitantes
Clase ^a /Nivel ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

CV: cardiovascular; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Tabla 6
Recomendaciones sobre cómo calcular el riesgo cardiovascular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda usar un sistema de estimación de cálculo como las tablas SCORE para calcular el riesgo CV total de los adultos asintomáticos mayores de 40 años sin evidencia de ECV, diabetes, ERC o hipercolesterolemia familiar	I	C
Se puede detectar a las personas en riesgo alto o muy alto con base en ECV documentada, diabetes mellitus, enfermedad renal de moderada a grave, niveles muy elevados de factores de riesgo individuales, hipercolesterolemia familiar o riesgo SCORE alto y es altamente prioritario que se le dé asesoramiento intensivo sobre todos los factores de riesgo	I	C

ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; SCORE: *Systemic Coronary Risk Estimation*.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

3. EVALUACIÓN DE LOS PARÁMETROS LIPÍDICOS Y DE APOLIPOPROTEÍNAS EN EL LABORATORIO

El cribado de la dislipemia está indicado siempre para personas con manifestaciones clínicas de ECV, en condiciones clínicas asociadas a un aumento del riesgo de ECV y siempre que se considere un cribado de factores de riesgo. La dislipemia puede contribuir a un aumento del riesgo de ECV en diversas condiciones clínicas. Las enfermedades inflamatorias crónicas autoinmunitarias —como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la psoriasis— se asocian a un riesgo CV aumentado y dislipemia. Además, en las mujeres la diabetes o la hipertensión durante el embarazo son indicadores de riesgo y en los varones, la disfunción eréctil. También se recomienda la identificación de dislipemia en pacientes con ERC, ya que tienen un riesgo aumentado de episodios de ECV. Se debe identificar las manifestaciones clínicas de las dislipemias genéticas, como xantoma, xantelasma y arco corneal prematuro (menores de 45 años), porque pueden indicar la presencia de trastornos lipoproteínicos graves, especialmente la HF, que es el trastorno monogenético más frecuentemente asociado a ECV prematura. Los tratamientos antirretrovirales pueden estar asociados a aterosclerosis acelerada. También se recomienda el cribado de dislipemias en pacientes con EAP o en presencia de grosor intímo-medial carotídeo (GIMC) aumentado o placas carotídeas.

El cribado de los factores de riesgo, incluido el perfil lipídico, se puede considerar para varones adultos de edad ≥ 40 años y mujeres de 50 o más años o posmenopáusicas, especialmente en presencia de otros factores de riesgo (véase la sección 2.2). También está indicado el cribado de los descendientes de los pacientes con dislipemia grave y seguimiento en clínicas especializadas cuando estén afectados. Asimismo, se recomienda el cribado de trastornos lipoproteínicos significativos en todos los familiares de los pacientes con ECV prematura (véase la sección 10) (tabla 7).

Las análisis propuestos en la evaluación basal de los lípidos son: CT, triglicéridos (TG), cHDL y cLDL, calculado a partir de la fórmula de Friedewald, excepto en caso de TG elevados ($> 4,5$ mmol/l o > 400 mg/dl) o por método directo, y colesterol no cHDL. Cuando esté disponible, la apoB puede considerarse equivalente al colesterol no cHDL. Se puede realizar análisis adicionales de otros lípidos plasmáticos, como la Lp(a), el cociente apoB:apoA₁ y el cociente colesterol no cHDL:cHDL (tabla 7 y tabla 8).

Actualmente se usan mucho los métodos directos para el análisis de cHDL y cLDL y son fiables en pacientes con concentraciones lipídicas normales⁷². No obstante, en caso de hipertrigliceridemia (HTG) estos métodos no se han demostrado fiables, pues muestran unos resultados variables y variaciones entre las distintas pruebas comerciales. Por lo tanto, en estas condiciones, los valores obtenidos con los métodos directos pueden sobrestimar o subestimar las concentraciones

Tabla 7
Recomendaciones sobre el análisis de lípidos para el cálculo del riesgo de enfermedad cardiovascular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe usar el CT para el cálculo del riesgo CV total mediante el sistema SCORE	I	C
Se recomienda usar el cLDL como análisis lipídico principal de cribado, cálculo del riesgo, diagnóstico y tratamiento. El cHDL es un factor de riesgo independiente y potente y se recomienda utilizarlo en el algoritmo HeartScore	I	C
Los TG añaden información sobre el riesgo y están indicados para el cálculo de riesgo	I	C
El colesterol no cHDL es un factor de riesgo independiente y potente y se debe considerarlo marcador de riesgo, sobre todo en sujetos con TG elevados	I	C
La apoB se debe considerar marcador de riesgo alternativo siempre que esté disponible, sobre todo en sujetos con TG elevados	IIa	C
La Lp(a) se debe considerar en casos de riesgo alto seleccionados, pacientes con historia familiar de ECV prematura y la reclasificación del riesgo cuando esté próximo al límite	IIa	C
El cociente apoB/apoA ₁ se puede considerar como análisis alternativo para el cálculo del riesgo	IIb	C
El cociente colesterol no cHDL/cHDL se puede considerar como análisis alternativo, pero el cHDL incluido en el HeartScore proporciona una mejor estimación del riesgo	IIb	C

Apo: apolipoproteína; CT: colesterol total; ERC: enfermedad renal crónica; ECV: enfermedad cardiovascular; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína (a); no cHDL: colesterol distinto del unido a lipoproteínas de alta densidad; SCORE: *Systemic Coronary Risk Estimation*; TG: triglicéridos.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Tabla 8
Recomendaciones sobre el análisis de lípidos para la caracterización de la dislipemia antes del tratamiento

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe usar el cLDL para el análisis lipídico básico	I	C
Se recomienda analizar el cHDL antes del tratamiento	I	C
Los TG añaden información sobre el riesgo y están indicados para el diagnóstico y la selección del tratamiento	I	C
Se recomienda calcular el colesterol no cHDL, sobre todo de personas con TG elevados	I	C
Cuando esté disponible, la apoB puede ser una alternativa al colesterol no cHDL	IIa	C
Se debe recomendar la Lp(a) en casos de alto riesgo seleccionados, la reclasificación del riesgo cuando esté próximo al límite y personas con historia familiar de ECV prematura (véase el cuadro 7)	IIa	C
Se puede considerar el CT, pero no suele ser suficiente para la caracterización de la dislipemia antes de iniciar el tratamiento	IIb	C

Apo: apolipoproteína; CT: colesterol total; ECV: enfermedad cardiovascular; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína (a); no cHDL: colesterol distinto del unido a lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

nes de cLDL y cHDL. El uso del colesterol no cHDL puede evitar algunos de estos problemas, pero sigue siendo dependiente de un análisis correcto del cHDL. Una alternativa al colesterol no cHDL puede ser el análisis de la apoB. El análisis de la apoB es preciso, con variaciones pequeñas y está recomendado como alternativa si está disponible.

También hay disponibles pruebas a la cabecera del paciente por métodos de química seca. Estos métodos pueden proporcionar una estimación aproximada, pero que se debe verificar mediante un análisis en un laboratorio certificado.

3.1. ¿En ayunas o no?

Tradicionalmente, las muestras de sangre para los análisis lipídicos se han tomado en ayunas. Tal como se ha demostrado recientemente, las muestras tomadas en ayunas o fuera del ayuno dan resultados similares de CT, cLDL y cHDL. Los TG se modifican con la comida, lo que resulta en un aumento plasmático promedio de ~0,3 mmol/l (27 mg/dl), dependiendo de la composición y la hora en que se ha realizado la última comida. Para el cálculo del riesgo, el valor no tomado en ayunas tiene una fuerza predictiva similar a la tomada en ayunas y puede utilizarse para el cribado y el cálculo del riesgo general⁷³⁻⁷⁶. No obstante, es importante recalcar que el riesgo puede estar subestimado en pacientes con diabetes, ya que en un estudio previo los pacientes diabéticos tuvieron cLDL hasta 0,6 mmol/l menos en muestras tomadas no en ayunas⁷⁷. Además, se recomienda el uso de muestras tomadas en ayunas para caracterizar las dislipemias graves y para el seguimiento de los pacientes con HTG.

3.2. Variación individual

En los lípidos plasmáticos se observan considerables variaciones individuales. Se han publicado variaciones de un 5-10% en el CT y > 20% en los TG, sobre todo en pacientes con HTG. Esta variación se debe en parte a la variabilidad de la determinación analítica, pero también a factores ambientales como la dieta, la actividad física y la variación estacional, con valores más altos de CT y cHDL en invierno⁷⁸.

3.3. Análisis de lípidos y lipoproteínas

Es importante señalar que en esta sección la mayoría de los sistemas de cálculo de riesgo y prácticamente todos los estudios clínicos sobre fármacos se basan en el CT y el cLDL y que el beneficio clínico de usar otras determinaciones, como la apoB, el colesterol no cHDL y diversos cocientes, aunque obedece a la lógica, se ha basado fundamentalmente en análisis *post-hoc*. El colesterol no cHDL se ha propuesto recientemente en algunas guías locales como la NICE usando la calculadora de riesgo QRISK2^{79,80}. Mientras se establece el papel de este tipo de determinaciones, los parámetros de riesgo tradicionales, como CT, cLDL y cHDL, siguen siendo fiables y están avalados por la evidencia. Además, en numerosos ensayos clínicos se ha establecido más allá de cualquier duda razonable que, al menos para las personas de alto riesgo, la disminución del CT o el cLDL se asocia a una reducción clínica y estadísticamente significativa de los eventos y la mortalidad CV. Por lo tanto, el CT y el cLDL siguen siendo los objetivos fundamentales recomendados en esta guía. No obstante, por diversas razones, se recomiendan el colesterol no cHDL y la apoB como objetivos secundarios. Para los pacientes con alta concentración de TG, se tiene en cuenta el riesgo adicional que conllevan las lipoproteínas ricas en TG. Además, es posible reducir algunos de los problemas metodológicos a partir de los métodos directos para cHDL y cLDL.

3.3.1. Colesterol total

Se recomienda la determinación del CT para calcular el riesgo CV total mediante el sistema SCORE. Sin embargo, en casos individuales el CT puede llevar a confusión. Esto ocurre especialmente en mujeres, que suelen presentar valores de cHDL más altos, y personas con diabetes o TG elevados, que acostumbran tener cifras de cHDL bajas. Para un cálculo adecuado del riesgo, se debe analizar el cHDL y el cLDL. Es importante tener presente que no se requiere la valoración del riesgo total de los pacientes con hiperlipemia familiar (incluida la HF) ni de

los pacientes con CT > 7,5 mmol/l (290 mg/dl). Estos pacientes siempre tienen un riesgo alto y deben recibir una atención especial.

3.3.2. Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

En la mayoría de los estudios clínicos, el cLDL se ha calculado mediante la fórmula de Friedewald.

Fórmula Friedewald, en mmol/l: $cLDL = TC - cHDL - (TG / 2,2)$;
en mg/dl: $cLDL = TC - cHDL - (TG / 5)$

El cálculo de los títulos de cLDL se basa en una serie de presunciones:

- Los errores pueden acumularse, ya que la fórmula requiere 3 análisis independientes de CT, TG y cHDL.
- Se asume un cociente colesterol: TG constante en el colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Para valores de TG elevados (> 4,5 mmol/l o > 400 mg/dl), la fórmula no se puede utilizar.
- La fórmula de Friedewald puede no ser fiable cuando la sangre se obtiene no en ayunas. En estas condiciones, se puede determinar el colesterol no cHDL.

A pesar de sus limitaciones, el cLDL calculado se sigue utilizando ampliamente. Cuando el cLDL es muy bajo o los TG están elevados, la fórmula de Friedewald puede subestimar el cLDL e incluso dar valores negativos. Actualmente hay disponibles métodos directos para la determinación de cLDL que se están usando ampliamente. En general, las comparaciones entre el cLDL calculado y el cLDL directo muestran buena concordancia⁸¹. Algunas limitaciones de la fórmula de Friedewald pueden evitarse mediante los métodos directos. No obstante, los métodos directos se han demostrado poco fiables en pacientes con HTG y deben usarse con precaución en estos casos⁷²; además, pueden subestimar los valores de cLDL muy bajos. En estas circunstancias, puede ser una alternativa determinar el colesterol no cHDL y la apoB.

3.3.3. Colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad

El colesterol no cHDL se utiliza para calcular la cantidad total de partículas aterogénicas en el plasma —VLDL, partículas residuales de VLDL, lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), LDL, Lp(a)— y se correlaciona con la concentración de apoB. El colesterol no cHDL se calcula fácilmente restando el cHDL al CT. Algunas guías recientes recomiendan el colesterol no cHDL como un mejor indicador de riesgo que el cLDL⁸².

Se han publicado diversos análisis que comparan estas variables en algoritmos de riesgo, pero los resultados no son concluyentes. En algunos estudios, el colesterol no cHDL es superior, mientras que en otros el cLDL y el colesterol no cHDL proporcionan una información similar⁸³⁻⁸⁵.

Se ha demostrado que el colesterol no cHDL tiene gran poder predictivo, y aunque las evidencias científicas procedentes de ECA son más débiles, hay aspectos prácticos a favor de usar el colesterol no cHDL en lugar del cLDL en algunas situaciones. El colesterol no cHDL es fácil de calcular y no precisa análisis adicionales. Tanto la fórmula de Friedewald como el cLDL directo tienen limitaciones en pacientes con HTG y en aquellos con cLDL muy bajo. El colesterol no cHDL también incluye las lipoproteínas aterogénicas ricas en TG (VLDL, IDL y partículas residuales), un aspecto muy importante si se tiene en cuenta la información reciente obtenida a partir de los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) y con aleatorización mendeliana^{76,86-89}, que indican que los TG y las partículas residuales son factores causales en la aterogénesis.

Debido a que todos los estudios clínicos usan el cLDL, se sigue recomendando esta variable como objetivo principal del tratamiento.

No obstante, el colesterol no cHDL se debe usar como objetivo secundario cuando se haya alcanzado el objetivo de cLDL. Los objetivos de colesterol no cHDL se calculan fácilmente sumando 0,8 mmol/l a los objetivos de cLDL (30 mg/dl).

3.3.4. Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

Se ha demostrado en diversos estudios clínicos que el cHDL bajo es un factor de riesgo fuerte e independiente y se ha incluido en la mayoría de las herramientas actuales de cálculo del riesgo, incluido el HeartScore. Las concentraciones de cHDL muy altas se han demostrado repetidamente no asociadas a ateroprotección⁹⁰. Según datos epidemiológicos, las concentraciones de cHDL que se asocian a un aumento del riesgo son < 1,0 mmol/l (40 mg/dl) para los varones y < 1,2 mmol/l (48 mg/dl) para las mujeres. El papel causal del cHDL en la protección contra la ECV se ha cuestionado en estudios con aleatorización mendeliana^{87,89,91,92}. Los estudios recientes apuntan que las HDL tienen un papel complejo en la aterogénesis y que la presencia de HDL disfuncional puede ser más relevante para la aparición de aterosclerosis que la concentración de cHDL⁹³⁻⁹⁵. La mayoría de las pruebas analíticas son de alta calidad, pero el método que se utilice debería contrastarse con los métodos de referencia y haber sido controlado en programas internacionales de calidad. También hay que tener en cuenta que la HTG puede interferir con los métodos directos de detección de cHDL⁷².

3.3.5. Triglicéridos

Los TG se determinan mediante técnicas enzimáticas precisas. Se ha observado un error muy poco frecuente en pacientes con hiperglicerolemia, en los que se obtienen altos valores de TG que son falsos. Los valores de TG altos se asocian frecuentemente a títulos de cHDL bajos y títulos de partículas pequeñas y densas de LDL altos. Varios metanálisis han demostrado que los TG son un factor de riesgo independiente^{96,97}. Además, los datos genéticos recientes respaldan el concepto de que la elevación de TG es una causa directa de ECV^{76,88}. Los estudios recientes indican que las concentraciones de TG determinadas no en ayunas pueden aportar información sobre las lipoproteínas residuales que se asocian al aumento de riesgo^{76,86,98,99}. En el cribado general y la evaluación del riesgo se puede usar los TG determinados no en ayunas.

3.3.6. Apolipoproteínas

Desde un punto de vista técnico, la determinación de apoB y apoA₁ tiene ventajas. Hay disponibles buenos métodos inmunoquímicos que pueden utilizarse en autoanalizadores convencionales. El rendimiento analítico es bueno y la prueba no requiere estar en ayunas y no es sensible a concentraciones de TG moderadamente altas.

Apolipoproteína B. La apoB es la apolipoproteína más importante de la familia de las lipoproteínas aterogénicas (VLDL, IDL y LDL). La concentración de apoB es un buen indicador del número de estas partículas en plasma. Esto es especialmente importante en caso de altas concentraciones de LDL pequeñas y densas. Varios estudios prospectivos han demostrado que la apoB es similar al cLDL y el colesterol no cHDL en la predicción del riesgo. No se ha evaluado la apoB como objetivo principal de tratamiento en los estudios sobre estatinas, pero los resultados a partir de análisis *post-hoc* de estos estudios indican que la apoB no solo es un marcador de riesgo, sino también un objetivo terapéutico¹⁰⁰. Una de las principales desventajas de la apoB es que no está incluida en los algoritmos de cálculo del riesgo total y no se la ha predefinido como objetivo de tratamiento en estudios controlados. Los datos recientes derivados de metanálisis^{83,90} indican que la apoB no ofrece mayores beneficios que el colesterol no cHDL o los cocientes lipídicos convencionales¹⁰¹. Del mismo modo, en el estudio

FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*), la apoB no aportó mayores beneficios que los marcadores lipídicos tradicionales en pacientes diabéticos¹⁰². Sin embargo, en otro metanálisis sobre cLDL, colesterol no cHDL y apoB, se observó que la apoB es mejor marcador del riesgo CV¹⁰³. La apoB puede usarse como objetivo secundario, tal como se ha propuesto para el colesterol no cHDL, cuando se pueda determinar.

Apolipoproteína A1. La apoA₁ es la proteína más importante de las HDL y proporciona una buena estimación de la concentración de HDL. No obstante, cada partícula de HDL puede transportar entre 1 y 5 moléculas de apoA₁. Una concentración plasmática de apoA₁ < 120 mg/dl en varones y < 140 mg/dl en mujeres corresponde aproximadamente a lo que se considera baja concentración de cHDL.

Cociente apolipoproteína B/apolipoproteína A1, cociente colesterol total/colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y cociente colesterol unido a lipoproteínas distintas de las de alta densidad/colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. El cociente entre las lipoproteínas aterogénicas y el cHDL o la apoA₁ (CT/cHDL, colesterol no cHDL/cHDL, apoB/apoA₁) es útil para el cálculo del riesgo, pero no para el diagnóstico o los objetivos terapéuticos. Se debe considerar por separado cada componente del cociente.

Apolipoproteína CIII. La apoCIII se ha identificado como un nuevo factor de riesgo potencialmente importante¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. La apoCIII es un regulador clave del metabolismo de los TG; una alta concentración plasmática de apoCIII se asocia a aumento de VLDL y TG. Además, las mutaciones de pérdida de función se asocian a TG bajos y riesgo de ECV reducido^{106,107}. Se está investigando la apoCIII como una potencial diana terapéutica nueva, aunque no se sabe si tiene algún papel en la práctica clínica. Por lo tanto, no se recomienda la determinación sistemática¹⁰⁸.

3.3.7. Lipoproteína (a)

Varios ensayos clínicos han demostrado que la Lp(a) es un marcador independiente de riesgo; de hecho, los datos genéticos demuestran que es un factor causal en la fisiopatología de la enfermedad aterosclerótica y la estenosis aórtica¹⁰⁹⁻¹¹¹. La Lp(a) tiene características comunes con las LDL, pero contiene una proteína única, la apolipoproteína (a) (apo[a]), que es estructuralmente homóloga al plasminógeno. La concentración plasmática de Lp(a) está determinada genéticamente en gran medida. Se dispone de varios métodos para la determinación de la Lp(a), pero es necesario estandarizar las distintas técnicas¹¹². La determinación de Lp(a) es muy estable en el tiempo, pero no se recomienda para el cribado general de la población; no obstante, se debe considerar su uso sistemático para personas con alto riesgo de ECV o historia familiar de enfermedad aterotrombótica prematura (cuadro 7)¹⁰⁹. Se considera que el riesgo es significativo cuando la Lp(a) está por encima del percentil 80 (50 mg/dl)¹⁰⁹. La inclusión de la Lp(a) en la evaluación del riesgo permite una reclasificación correcta^{113,114} y se debe considerar para pacientes que se encuentran en el límite entre riesgo moderado y alto. Se ha demos-

Cuadro 7

Individuos para los que se debería considerar el cribado de lipoproteína (a)

Personas con:

- ECV prematura
- Hipercolesterolemia familiar
- Historia familiar de ECV prematura y/o Lp(a) elevada
- ECV recurrente a pesar del tratamiento hipolipemiente óptimo
- Riesgo a 10 años de tener ECV mortal \geq 5% según las tablas SCORE

ECV: enfermedad cardiovascular; Lp(a): lipoproteína (a); SCORE: Systemic Coronary Risk Estimation.

trado una reducción de Lp(a) con diversos fármacos hipolipemiantes de nueva generación. Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina 9 (PCSK9) y el ácido nicotínico disminuyen la Lp(a) en un ~30%¹¹⁵⁻¹¹⁷. No se ha demostrado efecto en la ECV cuando la Lp(a) es la diana terapéutica. Los fármacos antisentido dirigidos al gen de la Lp(a) reducen la cantidad circulante de la proteína hasta en un 80%. Una opción razonable para pacientes en riesgo con Lp(a) elevada es un tratamiento intensificado de los factores de riesgo modificables, incluido el cLDL.

3.3.8. Tamaño de las partículas de las lipoproteínas

Las lipoproteínas son un grupo heterogéneo de moléculas y la evidencia disponible indica que las subclases de LDL y HDL pueden contribuir de modo diferente al cálculo del riesgo de ECV¹¹⁸. No obstante, la relación causal entre las subclases y la aterosclerosis no está clara. Las partículas pequeñas y densas de LDL pueden constituir un factor de riesgo emergente y su determinación podría ser útil en el futuro, pero no se recomienda actualmente para el cálculo del riesgo¹¹⁹.

3.3.9. Caracterización del genotipo

Varios genes se han asociado a la ECV. Se han publicado GWAS de gran tamaño para la cardiopatía isquémica, así como para biomarcadores y factores de riesgo asociados. Por el momento, no se recomienda la caracterización del genotipo para el cálculo del riesgo, ya que los *loci* de riesgo conocidos son causa de una parte del riesgo muy pequeña¹²⁰. Se debe considerar la caracterización genotípica de la apolipoproteína E (apoE) y de genes asociados a la HF para el diagnóstico de hiperlipemias genéticas específicas (receptores de lipoproteínas de baja densidad [LDLR], apoB y PCSK9). En la HF, el diagnóstico genético es importante para el cribado familiar, establecer el diagnóstico de pacientes con concentración de cLDL que esté en el límite y mejorar la adherencia al tratamiento¹²¹.

La apoE se encuentra en 3 isoformas (apoE2, apoE3 y apoE4). La caracterización genotípica de la ApoE se usa principalmente para el diagnóstico de la disbetalipoproteinemia (homocigosis de apoE2) y está indicada para casos de hiperlipemia combinada grave. A medida que aumenta nuestro conocimiento sobre los polimorfismos más habituales y las lipoproteínas, va adquiriendo mayor importancia la contribución de los antecedentes poligénicos a las hiperlipemias familiares^{67,122}. En la tabla 7 se enumeran las recomendaciones sobre

análisis lipídicos para el cálculo del riesgo de ECV; en la tabla 8 se enumeran las recomendaciones sobre análisis lipídicos para la caracterización de las dislipemias antes del tratamiento, y en la tabla 9 se enumeran las recomendaciones sobre análisis lipídicos como dianas terapéuticas de prevención de la ECV.

4. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Tanto en la guía de la EAS/ESC 2011 para el tratamiento de las dislipemias¹²⁵ como en la de la *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC) sobre el tratamiento del colesterol plasmático para reducir el riesgo CV aterosclerótico en adultos⁷¹, se hace especial hincapié en la importancia de disminuir la concentración de cLDL para la prevención de la ECV. Los enfoques propuestos para lograr la reducción de cLDL son diferentes. El grupo de trabajo asignado a desarrollar la actualización de la guía de la EAS/ESC de 2016 sobre dislipemias ha examinado este tema en profundidad. Se ha llegado a la conclusión de que el panel de expertos americano se ha circunscrito a la evidencia procedente de ECA. A pesar de ello, no hay ningún ECA que respalde las recomendaciones de la AHA/ACC sobre el uso de dosis altas de estatinas para toda persona con alto riesgo independientemente de la concentración basal de cLDL. El grupo de trabajo europeo ha considerado que limitar el conocimiento actual sobre prevención CV exclusivamente a los resultados procedentes de ECA reduce el potencial de aprovechamiento del conocimiento disponible para la prevención de la ECV. Solo a partir de la concordancia en las conclusiones procedentes de múltiples enfoques (ciencia básica, observaciones genéticas, epidemiología, ECA, etc.) es posible mejorar nuestra comprensión de las causas de la ECV y contribuir a su prevención. Este Grupo de Trabajo es consciente de las limitaciones de algunas fuentes de evidencia y admite que los ECA no han evaluado sistemáticamente los diferentes objetivos de cLDL, pero considera que es adecuado tener en cuenta la totalidad de la evidencia disponible. De hecho, el Grupo de Trabajo opina que la elección de un objetivo de cLDL determinado está abierta al debate, dada la naturaleza continua de la relación entre la reducción de cLDL y la reducción del riesgo. Se ha prestado especial atención a los resultados procedentes de revisiones sistemáticas, que han confirmado una reducción de la ECV dependiente de la dosis a partir de la disminución de cLDL: a mayor reducción de cLDL, mayor reducción del riesgo CV^{65,66}. Los beneficios derivados de la reducción de cLDL no son específicos del tratamiento con estatinas⁶³. No se ha definido ningún valor de cLDL a partir del cual desaparezca el beneficio o aparezcan efectos perjudiciales.

Hay una importante variabilidad individual en la respuesta del cLDL a la dieta y los tratamientos farmacológicos⁶¹, lo que ha justificado un tipo de enfoque adaptado a cada paciente. La reducción del riesgo CV total debe hacerse de manera individualizada y, para lograrlo, es preciso definir los objetivos. El uso de objetivos también ayuda a mejorar la comunicación entre el paciente y el médico. Hay consenso de opinión en que el enfoque basado en objetivos también mejora la adherencia al tratamiento, aunque no se ha puesto a prueba este concepto. Por todos estos motivos, el grupo de trabajo europeo mantiene el enfoque basado en objetivos para el control de los lípidos y los objetivos terapéuticos están definidos y adaptados al nivel de riesgo CV total. También hay evidencia que indica que la reducción del cLDL por debajo de los objetivos establecidos en las guías previas de la EAS/ESC se asocia a menor tasa de episodios de ECV¹²⁶. Por lo tanto, es adecuado reducir la concentración de cLDL todo lo posible, al menos en pacientes con un riesgo CV muy alto.

Los objetivos lipídicos forman parte de una estrategia exhaustiva de reducción del riesgo CV, que se resume en la tabla 10. El fundamento de los objetivos no lipídicos se expone en la guía conjunta sobre prevención de la ESC 2016⁴⁸⁵.

El enfoque orientado al control de los lípidos se dirige fundamentalmente a reducir el cLDL. En pacientes con un riesgo CV total muy

Tabla 9
Recomendaciones sobre el análisis de lípidos como dianas terapéuticas en la prevención de la enfermedad cardiovascular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda usar el cLDL como diana terapéutica principal	I	A	64,68
Se debe considerar el CT como diana terapéutica cuando no se disponga de otros análisis	IIa	A	64,123
Se debe considerar el colesterol no cHDL como diana terapéutica secundaria	IIa	B	103
Se debe considerar la apoB como diana terapéutica secundaria cuando esté disponible	IIa	B	103,124
No se recomienda usar el cHDL como diana terapéutica	III	A	92, 93
No se recomienda usar los cocientes apoB/apoA ₁ y colesterol no cHDL/cHDL como dianas terapéuticas	III	B	103

Apo: apolipoproteína; CT: colesterol total; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; no cHDL: colesterol distinto del unido a lipoproteínas de alta densidad.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

Tabla 10

Dianas terapéuticas y objetivos que alcanzar en la prevención de la enfermedad cardiovascular

Tabaco	No exponerse al tabaco en ninguna de sus formas
Nutrición	Dieta saludable con bajo contenido en grasas saturadas y rica en productos integrales, verduras, fruta y pescado
Actividad física	2,5-5 h por semana de actividad física moderadamente intensa o 30-60 min la mayoría de los días
Peso corporal	IMC 20-25, perímetro de cintura < 94 cm (varones) o < 80 cm (mujeres)
Presión arterial	< 140/90 mmHg ^a
El cLDL es el objetivo principal ^b	Riesgo muy alto: cLDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) o una reducción de $\geq 50\%$ cuando el valor basal ^b fuera 1,8-3,5 mmol/l (70-135 mg/dl) Riesgo alto: cLDL < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) o una reducción $\geq 50\%$ cuando el valor basal ^b fuera 2,6-5,2 mmol/l (100-200 mg/dl) Riesgo de bajo a moderado: cLDL < 3,0 mmol/l (115 mg/dl) Los objetivos secundarios de colesterol no cHDL son < 2,6, 3,4 y 3,8 mmol/l (100, 130 y 145 mg/dl) para sujetos con riesgo muy alto, alto y moderado respectivamente cHDL: no hay un objetivo, pero que sea > 1,0 mmol/l (40 mg/dl) en varones y > 1,2 mmol/l (48 mg/dl) en mujeres indica riesgo bajo TG: no hay un objetivo, pero que sea < 1,7 mmol/l (150 mg/dl) indica menor riesgo; los valores más altos indican que se debe buscar otros factores de riesgo
Diabetes	HbA _{1c} : < 7% (< 53 mmol/mol)

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HbA_{1c}: glucohemoglobina; IMC: índice de masa corporal; no cHDL: colesterol distinto del unido a lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos.

^aEl objetivo de presión arterial puede ser inferior en algunos pacientes con diabetes tipo 2²⁷ y en pacientes no diabéticos de alto riesgo que toleran múltiples fármacos antihipertensivos⁷⁰.

^bEl término «cLDL basal» se refiere a la concentración de una persona que no toma medicación hipolipemiente alguna.

elevado, el objetivo es un cLDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl). También se debería alcanzar una reducción de al menos un 50% del valor basal (si es > 1,8 mmol/l). Para las personas con un riesgo CV total alto, el objetivo es una concentración de cLDL < 2,6 mmol/l (100 mg/dl). También se debería alcanzar una reducción de al menos un 50% del valor basal (si > 2,6 mmol/l [100 mg/dl]). Para las personas de riesgo CV total moderado, el objetivo de cLDL es < 3 mmol/l (115 mg/dl) (tabla 11).

Cuando se usen objetivos secundarios, estas son las recomendaciones:

- Colesterol no cHDL < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) y < 3,4 mmol/l (130 mg/dl) para personas de riesgo CV total muy alto y alto respectivamente (clase IIa, nivel B)^{100,130}.
- apoB < 80 mg/dl y < 100 mg/dl para personas de riesgo CV total muy alto y alto respectivamente (clase IIa, nivel B)^{100,131}.

Los objetivos secundarios se han definido también por su interferencia con el colesterol no cHDL y la apoB; se les atribuye una puntuación moderada, ya que no se han estudiado ampliamente en ECA. Los médicos que estén usando la apoB en su práctica clínica deben utilizar valores de referencia < 100 mg/dl y < 80 mg/dl para personas de riesgo CV total alto y muy alto respectivamente. El objetivo específico de colesterol no cHDL debe ser 0,8 mmol/l (30 mg/dl) más alto que el correspondiente al cLDL; se debe considerar el ajuste del tratamiento hipolipemiente según estas variables secundarias después de haber alcanzado el objetivo de cLDL para el paciente de riesgo CV muy alto, aunque todavía no se conocen las ventajas de este enfoque en cuanto

Cuadro 8

Recomendaciones sobre los objetivos terapéuticos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad que alcanzar. Ejemplos

Paciente A	Riesgo muy alto, cLDL > 1,8 mmol/l (> 70 mg/dl) con estatinas: el objetivo sigue siendo < 1,8 mmol/l (70 mg/dl)
Paciente B	Riesgo alto, cLDL > 2,6 mmol/l (> 100 mg/dl) con estatinas: el objetivo sigue siendo < 2,6 mmol/l (100 mg/dl)
Paciente C	Riesgo muy alto, cLDL 1,8-3,5 mmol/l (70-135 mg/dl) sin tratamiento farmacológico: el objetivo es una reducción $\geq 50\%$
Paciente D	Riesgo alto, cLDL 2,6-5,2 mmol/l (100-200 mg/dl) sin tratamiento farmacológico: el objetivo es una reducción $\geq 50\%$
Paciente E	Riesgo muy alto, cLDL > 3,5 mmol/l (135 mg/dl) sin tratamiento farmacológico: el objetivo es < 1,8 mmol/l (70 mg/dl)
Paciente F	Riesgo alto, cLDL > 5,2 mmol/l (200 mg/dl) sin tratamiento farmacológico: el objetivo es < 2,6 mmol/l (100 mg/dl)

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Tabla 11

Recomendaciones sobre los objetivos terapéuticos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad que alcanzar

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Para pacientes de riesgo CV muy alto ^d , se recomienda un objetivo de cLDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) o una reducción $\geq 50\%$ cuando el cLDL basal ^e sea 1,8-3,5 mmol/l (70-135 mg/dl)	I	B	61,62, 65,68, 69,128
Para pacientes de riesgo CV alto ^d , se recomienda un objetivo de cLDL < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) o una reducción $\geq 50\%$ cuando el cLDL basal ^e sea 2,6-5,2 mmol/l (100-200 mg/dl)	I	B	65,129
Para personas de riesgo CV bajo o moderado ^d , se debe considerar un objetivo de cLDL < 3,0 mmol/l (< 115 mg/dl)	IIa	C	—

CV: cardiovascular; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

^dPara las definiciones, véase la sección 2.2.

^eEl término «cLDL basal» se refiere a la concentración de una persona que no toma medicación hipolipemiente alguna.

a los resultados clínicos. Hasta la fecha, no se han establecido en estudios clínicos los objetivos específicos de cHDL y TG, pero el cHDL elevado predice una regresión de la aterosclerosis, mientras que el cHDL bajo se asocia a un exceso de eventos CV y mortalidad en pacientes con EC, incluso cuando el cLDL es < 1,8 mmol/l (70 mg/dl). No obstante, no hay evidencias de ensayos clínicos que demuestren la eficacia de intervenir en estas variables para lograr una reducción ulterior del riesgo CV.

Los médicos deben ejercer su juicio clínico antes de iniciar un tratamiento de intensificación en pacientes de riesgo CV total alto o muy alto.

5. MODIFICACIONES DEL ESTILO DE VIDA QUE MEJORAN EL PERFIL DE LOS LÍPIDOS PLASMÁTICOS

El papel de la nutrición en la prevención de la ECV se ha revisado ampliamente¹³²⁻¹³⁴. Hay evidencias sólidas que demuestran que los factores dietéticos pueden modular la aterogénesis directamente o a través de un efecto en los factores de riesgo clásicos, como los lípidos plasmáticos, la presión arterial y la concentración de glucosa.

Se han revisado los resultados de los ECA que relacionan los patrones dietéticos con la ECV¹³². Algunas intervenciones han tenido un efecto significativo en la prevención de la ECV, pero otras no. Se han realizado diversos metanálisis para tener una estimación global del

Tabla 12
Impacto de cambios en el estilo de vida concretos en la concentración de lípidos

	Magnitud del efecto	Nivel de evidencia	Referencias
<i>Intervenciones sobre el estilo de vida para reducir la concentración de CT y cLDL</i>			
Reducir las grasas trans de la dieta	+++	A	136,139
Reducir las grasas saturadas de la dieta	+++	A	136,137
Aumentar la fibra de la dieta	++	A	140,141
Usar alimentos funcionales enriquecidos con fitosteroles	++	A	142,143
Usar suplementos de levadura roja de arroz	++	A	144-146
Reducir el exceso de peso corporal	++	A	147,148
Reducir el colesterol de la dieta	+	B	149
Aumentar la actividad física habitual	+	B	150
Usar productos con proteína de soja	+/-	B	151
<i>Intervenciones en el estilo de vida para reducir la concentración de lipoproteínas ricas en TG</i>			
Reducir el exceso de peso corporal	+++	A	147,148
Disminuir el consumo de alcohol	+++	A	152,153
Aumentar la actividad física habitual	++	A	150,154
Reducir el consumo total de hidratos de carbono de la dieta	++	A	148,155
Usar suplementos de ácidos grasos poliinsaturados n-3	++	A	156,157
Disminuir el consumo de monosacáridos y disacáridos	++	B	158,159
Sustituir la grasa saturada por grasa monoinsaturada o poliinsaturada	+	B	136,137
<i>Intervenciones en el estilo de vida para aumentar la concentración de cHDL</i>			
Reducir las grasas trans de la dieta	+++	A	136,160
Aumentar la actividad física habitual	+++	A	150,161
Reducir el exceso de peso corporal	++	A	147,148
Reducir los hidratos de carbono de la dieta y sustituirlos por grasa insaturada	++	A	148,162
Las personas que consumen alcohol pueden mantener un consumo moderado de alcohol	++	B	152
Dejar de fumar	+	B	163
Entre los alimentos ricos en hidratos de carbono, son preferibles los que tienen bajo índice glucémico y alto contenido en fibra	+/-	C	164
Reducir el consumo de monosacáridos y disacáridos	+/-	C	158,159

CT: colesterol total; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.

La magnitud del efecto (+++: efecto pronunciado; ++: efecto menos pronunciado; +: efecto pequeño; -: sin efecto) y el nivel de evidencia se refieren al impacto de cada modificación dietética en la concentración plasmática de una clase de lipoproteínas específica.

impacto de las modificaciones dietéticas en el riesgo CV, con resultados inconcordantes en algunos casos^{135,136}. Los motivos de ello no son solo metodológicos (fundamentalmente tamaños muestrales inadecuados o duración insuficiente de los estudios clínicos incluidos en la revisión sistemática), sino también la dificultad de evaluar el impacto de un único factor dietético independientemente de cualquier otro cambio en la dieta. Los estudios rara vez permiten atribuir la reducción del riesgo CV a un único componente de la dieta. Estas limitaciones indican que hay que interpretar los resultados de los metanálisis de ECA con precaución en cuanto al impacto que un único cambio de la dieta tiene en la ECV, especialmente cuando entran en conflicto con la investigación general existente, incluidos los estudios clínicos sobre factores de riesgo y las observaciones epidemiológicas. En este sentido, es importante destacar que un metanálisis sobre la relación entre la mejoría del perfil lipoproteínico plasmático y la tasa de eventos CV ha demostrado que la reducción del colesterol no cHDL se traduce en una reducción del riesgo independientemente del mecanismo involucrado (estatinas, resinas, dieta y derivación ileal)¹³¹.

En resumen, la evidencia disponible de los ECA que han abordado la cuestión de cómo modificar la dieta habitual para contribuir a la prevención de la ECV demuestra que los patrones dietéticos que se han evaluado más extensamente son la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), sobre todo en cuanto al control de la presión

arterial, y la dieta mediterránea; ambas se han demostrado eficaces para reducir los factores de riesgo CV y, posiblemente, contribuir a la prevención de la ECV¹³³. Estas dietas se caracterizan por un alto consumo de frutas, verduras y cereales integrales; ingesta frecuente de legumbres, nueces, pescado, pollo de corral y productos lácteos desnatados y un consumo bajo de azúcares, bebidas azucaradas y carne roja. En la dieta DASH y la dieta mediterránea, una gran parte de la grasa procede de aceites de origen vegetal (extraído de vegetales no tropicales) y no animal; la principal diferencia entre ambas dietas es que en la mediterránea se hace especial hincapié en el aceite de oliva virgen extra. Se ha demostrado en ECA que la dieta mediterránea reduce eficazmente las ECV, tanto en prevención primaria como en secundaria^{138,138}. En particular, el estudio PREDIMED, un ensayo clínico multicéntrico de intervención llevado a cabo en España, ha evaluado el impacto de la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o nueces en la tasa de eventos CV mayores (infarto de miocardio [IM], ACV o muerte de causa CV) en personas de riesgo CV alto pero sin ECV en el momento de la inclusión. La dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o nueces redujo significativamente la incidencia de eventos CV mayores en casi un 30%¹³⁷. No obstante, a pesar de que la evidencia obtenida en el estudio PREDIMED y otros estudios de intervención con variables CV da fuerte respaldo a las intervenciones en el estilo de

vida para la prevención de la ECV, la mayor parte de la evidencia que relaciona la nutrición con la ECV se basa en estudios observacionales e investigaciones sobre los efectos de determinados cambios dietéticos en los factores de riesgo CV.

En la tabla 12 se evalúa y enumera la influencia que tienen los cambios en el estilo de vida y los alimentos funcionales en las lipoproteínas; la magnitud de los efectos y los niveles de evidencia se refieren al impacto de las modificaciones dietéticas en una clase lipoproteínica específica y no en las variables de la ECV.

5.1. Influencia del estilo de vida en las concentraciones de colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

Los ácidos grasos saturados son el factor dietético con mayor impacto en la concentración de cLDL (cLDL 0,02-0,04 mmol/l o 0,8-1,6 mg/dl por cada 1% de energía adicional derivada de grasas saturadas)¹⁶⁵. El ácido esteárico, a diferencia de otros ácidos grasos saturados como el láurico, el mirístico y el palmítico, no aumenta la concentración de CT. Los ácidos grasos insaturados de tipo trans se encuentran presentes en pequeñas cantidades (normalmente < 5% de la grasa total) en los productos lácteos y en carnes de rumiantes. Los «ácidos grasos parcialmente hidrogenados» de origen industrial representan la principal fuente de ácidos grasos trans de la dieta; el consumo medio de ácidos grasos trans varía del 0,2 al 6,5% de la ingesta energética total en las diferentes poblaciones¹⁶⁶. Cuantitativamente, los ácidos grasos trans de la dieta tienen el mismo efecto en el cLDL que los ácidos grasos saturados; sin embargo, los ácidos grasos saturados aumentan la concentración de cHDL, mientras que las grasas trans la disminuyen¹³⁷. Si el 1% de la energía de la dieta derivada de los ácidos grasos saturados se sustituyera por ácidos grasos poliinsaturados n-6 (PUFA), el cLDL disminuiría en 0,051 mmol/l (2,0 mg/dl); si se sustituyera por ácidos grasos monoinsaturados (MUFA), la disminución de cLDL sería de 0,041 mmol/l (1,6 mg/dl), y si se sustituyera por hidratos de carbono, la reducción sería de 0,032 mmol/l (1,2 mg/dl). Los PUFA de la serie n-3 no tienen efecto hipocolesterolémico; cuando se consumen en dosis altas (> 3 g/día), su efecto es nulo o aumenta ligeramente la

concentración de cLDL (sobre todo el ácido docosahexanoico [DHA]), con una disminución concomitante de los TG¹⁶⁵.

Hay correlación positiva entre el colesterol de la dieta y la mortalidad por cardiopatía isquémica, parcialmente independiente de las cifras de CT. Varios estudios experimentales en humanos han evaluado el efecto del colesterol de la dieta en la absorción del colesterol y el metabolismo lipídico, y han demostrado una considerable variabilidad interindividual^{167,168}. Los hidratos de carbono de la dieta tienen un efecto «neutro» en el cLDL; por lo tanto, los alimentos ricos en hidratos de carbono son una alternativa posible para sustituir las grasas saturadas de la dieta. No obstante, el principal inconveniente del consumo excesivo de hidratos de carbono es su efecto adverso en los TG plasmáticos y el cHDL²⁶⁵. La fibra de la dieta (sobre todo la de tipo soluble), presente en legumbres, frutas, verduras y cereales integrales (avena, cebada), tiene un efecto hipocolesterolémico directo. Por lo tanto, los hidratos de carbono ricos en fibra son un buen sustituto de las grasas saturadas para maximizar el efecto de la dieta en el cLDL y minimizar los efectos adversos de la dieta rica en hidratos de carbono en otras lipoproteínas¹⁴⁰. Por el contrario, no se recomiendan los alimentos y bebidas a base de azúcares refinados para sustituir las grasas saturadas, ya que pueden contribuir a aumentar los TG plasmáticos y disminuir el cHDL.

La pérdida de peso corporal también influye en las concentraciones de CT y cLDL, pero su efecto es moderado; en personas muy obesas, se observa una disminución del cLDL de aproximadamente 0,2 mmol/l (8 mg/dl) por cada 10 kg de pérdida de peso; la disminución de cLDL es incluso menor cuando se debe a la práctica regular de ejercicio físico^{150,169} y es mayor cuando la pérdida de peso se produce a partir de una dieta baja en grasas^{147,148}. No obstante, los efectos beneficiosos de la pérdida de peso y el ejercicio físico en el perfil de riesgo CV van más allá de la reducción del cLDL y afectan no solo a otras clases de lipoproteínas, sino también a otros factores de riesgo.

En la tabla 13 se resumen las recomendaciones sobre el estilo de vida para disminuir el CT y el cLDL. Debido a la diversidad cultural de las distintas regiones europeas, estas intervenciones deben traducirse en comportamientos prácticos, teniendo en cuenta los hábitos locales y los factores socioeconómicos.

Tabla 13

Recomendaciones dietéticas para disminuir el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y mejorar el perfil lipoproteínico general

	Preferible	Con moderación	Ocasionalmente y en pequeña cantidad
Cereales	Cereales integrales	Pan refinado, arroz y pasta, galletas, copos de maíz	Pasteles, bollos, tartas, cruasanes
Verduras	Verduras crudas y cocidas	Patatas	Verduras preparadas con mantequilla o crema
Legumbres	Lentejas, judías, habas, guisantes, garbanzos, soja		
Fruta	Fruta fresca y congelada	Fruta desecada, gelatina, mermelada, fruta enlatada, sorbetes, polos, zumo de fruta	
Dulces y edulcorantes	Edulcorantes no calóricos	Sacarosa, miel, chocolate, caramelos	Bizcochos, helados, fructosa, refrescos
Carne y pescado	Pescado magro y azul, pollo sin piel	Cortes magros de carne de buey, cordero, cerdo o ternera, marisco, crustáceos	Salchichas, salami, panceta, costillas, perritos calientes, vísceras
Productos lácteos y huevos	Leche desnatada y yogur	Leche semidesnatada, queso semidesnatado y otros productos lácteos, huevos	Queso, nata, leche entera y yogur
Grasa para cocinar y aderezos	Vinagre, mostaza, aderezos sin grasa	Aceite de oliva, aceites vegetales no tropicales, margarina suave, aliño de ensalada, mayonesa, ketchup	Margarina fuerte y con grasa trans (es mejor evitarlas), aceites de palma y coco, mantequilla, manteca de cerdo, grasa de panceta
Nueces/semillas		Todas, sin salar (excepto el coco)	Coco
Procedimientos de cocción	A la parrilla, hervido, al vapor	Salteado, asado	Frito

5.2. Influencia del estilo de vida en la concentración de triglicéridos

Una dieta rica en grasas monoinsaturadas mejora significativamente la sensibilidad a la insulina respecto a una dieta rica en grasas saturadas¹⁷⁰. Este efecto es paralelo a una reducción de la concentración de TG, especialmente en el periodo posprandial¹⁷¹. El efecto hipotriglicéridémico es aún más importante cuando las grasas saturadas se sustituyen por PUFA n-3. Se puede conseguir una reducción notable de los TG mediante una dosis alta de PUFA de cadena larga n-3; sin embargo, una estrategia dietética basada únicamente en la ingesta de alimentos naturales raramente podrá producir efectos clínicamente significativos. Para lograr este objetivo, se puede utilizar suplementos farmacológicos o alimentos enriquecidos artificialmente con PUFA n-3¹⁷². Para las personas con HTG grave, con presencia de quilomicrones incluso en ayunas, es preciso reducir al mínimo la ingesta de grasa (< 30 g/día). En estos casos, se puede considerar el uso de TG de cadena media (de C6 a C12) para impedir la formación de quilomicrones, ya que estos se transportan y se metabolizan directamente en el hígado usando la circulación portal.

El metabolismo de la glucosa y el de los lípidos están estrechamente relacionados, de modo que cualquier perturbación en el metabolismo de los hidratos de carbono inducida por una dieta rica en azúcares conlleva un incremento en la concentración de TG^{148,165}. Cuanto más rápida y mayor sea esta perturbación, mayores son las consecuencias metabólicas. La mayor parte de los efectos perjudiciales derivados de una dieta rica en hidratos de carbono puede minimizarse si se ralentiza su digestión y absorción. El índice glucémico permite diferenciar los alimentos ricos en hidratos de carbono como de absorción «rápida» o de absorción «lenta». Los efectos perjudiciales en los TG por la dieta rica en hidratos de carbono ocurre especialmente cuando se consumen alimentos ricos en hidratos de carbono refinados, mientras que el efecto es mucho menor si la dieta se basa en alimentos ricos en fibra, con un índice glucémico bajo. Esto se aplica sobre todo a pacientes diabéticos o con síndrome metabólico (SMet)^{173,174}.

El consumo habitual de cantidades significativas (> 10% de la energía) de fructosa contribuye a la elevación de los TG, sobre todo en personas con HTG. Estos efectos dependen de la dosis; con un consumo regular de fructosa entre el 15 y el 20% del consumo energético total, los TG plasmáticos pueden aumentar hasta un 30-40%. La sacarosa, un disacárido compuesto por glucosa y fructosa, es una fuente importante de fructosa en la dieta^{158,175}.

La pérdida de peso mejora la sensibilidad a la insulina y reduce la concentración de TG. En muchos estudios se ha observado una reducción de un 20-30% en la concentración de TG asociada a la pérdida de peso; este efecto suele mantenerse mientras no se vuelva a ganar peso. La práctica regular de ejercicio físico reduce la concentración plasmática de TG por encima del efecto que tiene la pérdida de peso^{150,169,176}.

El consumo de alcohol tiene un importante efecto negativo en la concentración de TG. En personas con HTG, incluso una pequeña cantidad de alcohol puede inducir un aumento adicional de los TG; sin embargo, en la población general el alcohol solo produce efectos perjudiciales en los TG cuando se consume en exceso^{152,177}.

5.3. Influencia del estilo de vida en la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

Los ácidos grasos saturados aumentan la concentración de cHDL en paralelo a la de cLDL, en tanto que las grasas trans las disminuyen¹³⁷. El consumo de MUFA en sustitución de los ácidos grasos saturados prácticamente no tiene efecto en el cHDL, mientras que los PUFA n-6 producen una ligera disminución. En general, los ácidos grasos n-3 no tienen efecto en el cHDL o su efecto es menor (< 5%)^{156,172}.

El aumento del consumo de hidratos de carbono como sustituto isocalórico de la grasa se asocia a una reducción significativa del

cHDL (0,01 mmol/l [0,4 mg/dl] por cada 1% de sustitución energética). No parece que el índice energético y el contenido de fibra desempeñen un papel relevante^{178,179}. El impacto del consumo de fructosa/sacarosa en el cHDL no es diferente del que tienen otros hidratos de carbono refinados^{158,159}. El consumo moderado de alcohol se asocia a un aumento de la concentración de cHDL cuando se compara con la de las personas abstemias, con una relación que es dependiente de la dosis. La pérdida de peso tiene un efecto beneficioso en la concentración de cHDL: una vez que se ha estabilizado el peso, se produce un aumento de cHDL de 0,01 mmol/l (0,4 mg/dl) por cada 1 kg de peso que se pierde. El ejercicio aeróbico correspondiente a un gasto energético de 1.500-2.200 kcal/semana, como caminar enérgicamente unos 25-30 km/semana (o cualquier actividad equivalente), puede aumentar la concentración de cHDL en 0,08-0,15 mmol/l (3,1-6 mg/dl)¹⁷⁶. El abandono del tabaco también contribuye al aumento del cHDL, siempre que se evite la ganancia de peso que suele producirse inmediatamente después de dejar de fumar¹⁶³.

5.4. Recomendaciones sobre el estilo de vida para mejorar el perfil de los lípidos plasmáticos

El cLDL es la diana lipoproteínica más importante para reducir el riesgo CV y, por lo tanto, merece una atención especial a la hora de valorar las medidas que hay que tomar en el estilo de vida para la prevención de la ECV. No obstante, las recomendaciones dietéticas dirigidas a la población general y, en particular, a las personas de riesgo CV aumentado no deben encaminarse únicamente a disminuir el cLDL, sino también a mejorar el perfil plasmático de los TG y el cHDL (tabla 12). Esta sección se centra en aspectos dietéticos y otros factores relacionados con el estilo de vida que tienen efecto en los lípidos. Hay que tener presente que los componentes de la dieta, otros factores relacionados con el estilo de vida y la pérdida de peso también contribuyen a la reducción general del riesgo CV modificando otros factores de riesgo, como la hipertensión, la inflamación subclínica o la resistencia a la insulina.

5.4.1. Peso corporal y actividad física

Debido a que el sobrepeso y la obesidad corporal o abdominal contribuyen al desarrollo de las dislipemias, se debe reducir la ingesta calórica y aumentar el gasto energético en las personas con sobrepeso o adiposidad abdominal. El sobrepeso se define como un IMC \geq 25-30 y la obesidad, como un IMC \geq 30.

La adiposidad abdominal se detecta fácilmente midiendo el perímetro de la cintura; esta determinación debe realizarse en todas las personas con sobrepeso, dislipemia o aumento del riesgo CV. Un perímetro de cintura > 80 cm en las mujeres de cualquier etnia y > 94 cm en varones de origen europeo o > 90 cm en varones asiáticos indica adiposidad abdominal, incluso en personas con peso normal (tabla 14)¹⁸⁰. La reducción del peso, incluso cuando es moderada (un 5-10% del peso corporal inicial), mejora las anomalías lipídicas y tiene efectos favorables en otros factores de riesgo CV que los dislipémicos suelen tener¹⁴⁷. Cuando se produce una pérdida de peso más importante, se observa un efecto hipolipemiante más pronunciado, tal como se ha descrito en pacientes muy obesos que se someten a cirugía bariátrica. Este tratamiento produce efectos beneficiosos tanto en el perfil de riesgo total como en los eventos CV¹⁸¹.

La reducción de peso puede lograrse disminuyendo el consumo de alimentos energéticos hasta producir un déficit calórico de 300-500 kcal/día. Para que sean efectivas a largo plazo, las recomendaciones sobre el estilo de vida deben estar integradas en un programa intensivo de educación del paciente. Para facilitar el mantenimiento del peso en valores próximos al peso deseado, es adecuado recomendar a los pacientes con dislipemia que realicen regularmente ejercicio físico de intensidad moderada¹⁵⁰.

Tabla 14
Definición de obesidad central

Perímetro de cintura	
Caucásicos (europoides)	Varones, ≥ 94 cm; mujeres, ≥ 80 cm
Surasiáticos, chinos, japoneses	Varones, ≥ 90 cm; mujeres, ≥ 80 cm
Sudamericanos y centroamericanos	Use las recomendaciones para surasiáticos hasta que se disponga de datos más específicos
Subsaharianos	Use las recomendaciones para los europoides hasta que se disponga de datos más específicos
Mediterráneos orientales y de Oriente Próximo (poblaciones arábigas)	Usar las recomendaciones para los europoides hasta que se disponga de datos más específicos

La reducción moderada de peso y la práctica regular de ejercicio físico moderado son muy eficaces para prevenir la diabetes mellitus tipo 2 y mejorar los trastornos metabólicos y los factores de riesgo CV asociados a la resistencia a la insulina, que suelen tener relación con la adiposidad abdominal. Debe recomendarse una pauta de actividad física de al menos 30 min diarios de ejercicio todos los días de la semana¹⁶⁹.

5.4.2. Contenido de grasas de la dieta

Una de las medidas dietéticas más importantes para la prevención de la ECV es minimizar la ingesta de grasas trans. Evitar el consumo de alimentos procesados que se han elaborado con grasas trans es el modo más eficaz de reducir el consumo de grasas trans hasta menos del 1% de la energía. Como los ácidos grasos trans producidos durante la hidrogenación parcial de aceites vegetales suponen el 80% del consumo total, la industria alimentaria tiene un papel muy importante a la hora de reducir el contenido de ácidos grasos trans en los alimentos. Al igual que con las grasas saturadas, su consumo debe ser $< 10\%$ del aporte calórico total y debe reducirse aún más ($< 7\%$ de la energía) cuando haya hipercolesterolemia. Para la mayoría de las personas, es aceptable una amplia gama de ingestas grasas, dependiendo de las preferencias y las características individuales. Sin embargo, una ingesta de grasa $> 35\%$ del total de calorías se asocia generalmente a un aumento del consumo de grasas saturadas y calorías. Por el contrario, una ingesta baja en grasas y aceites aumenta el riesgo de que se produzca un aporte insuficiente de vitamina E y ácidos grasos esenciales que puede contribuir a cambios desfavorables en el cHDL¹⁶⁵.

Es recomendable que el consumo de grasa proceda fundamentalmente de MUFA y PUFA n-6 y n-3. No obstante, el consumo de PUFA n-6 debe mantenerse $> 10\%$ de la ingesta energética para minimizar el riesgo de peroxidación lipídica de las lipoproteínas plasmáticas y evitar que se produzca una reducción clínicamente relevante del cHDL¹⁸². No hay datos suficientes que permitan proponer recomendaciones sobre el cociente óptimo ácidos grasos n-3:n-6^{182,183}. Debe reducirse el consumo de colesterol (< 300 mg/día), especialmente las personas con colesterol plasmático alto.

5.4.3. Contenido de hidratos de carbono y fibra de la dieta

La ingesta de hidratos de carbono debe ser de un 45-55% de la energía total. Se debe recomendar el consumo de verduras, legumbres, fruta fresca, frutos secos y cereales integrales, además de otros alimentos ricos en fibra con bajo índice glucémico. Una dieta con pocas grasas que aporte 25-40 g de fibra (como mínimo 7-13 g de fibra soluble) se tolera bien, es eficaz y está recomendada para el control de los lípidos plasmáticos. No existe ninguna justificación para recomendar una dieta baja en hidratos de carbono¹⁶⁴.

La ingesta de azúcares no debe exceder el 10% del aporte calórico total (además de la cantidad presente en alimentos naturales como la fruta y los productos lácteos); para las personas que necesiten adelgazar o con TG altos, SMet o diabetes, las recomendaciones sobre el consumo de azúcares deben ser más restrictivas. Se recomienda que la población general modere el consumo de bebidas sin alcohol (refrescos) y las personas con hipertrigliceridemia deben reducirlo drásticamente^{158,159}.

5.4.4. Alcohol

El consumo moderado de alcohol (hasta 20 g/día –2 unidades– los varones y 10 g/día –1 unidad– las mujeres) es aceptable para personas que consumen bebidas alcohólicas siempre que las concentraciones de TG no sean altas.

5.4.5. Tabaco

Dejar de fumar tiene claros beneficios en el riesgo CV total y, especialmente, el cHDL, pero hay que prestar especial atención a la prevención de la ganancia de peso de quienes dejan de fumar¹⁶³.

5.5. Suplementos dietéticos y alimentos funcionales para el tratamiento de las dislipemias

Se han desarrollado diversas estrategias nutricionales innovadoras para mejorar las dislipemias. Estas estrategias se basan en cambiar algunos componentes dietéticos considerados «de riesgo» o fomentar el consumo de alimentos funcionales específicamente calificados como «saludables» o suplementos dietéticos; se puede usar estos productos como una alternativa al tratamiento farmacológico o junto con los fármacos hipolipemiantes¹⁸⁴. La evaluación nutricional de los alimentos funcionales debe incluir, por una parte, la búsqueda de evidencia clínica que demuestre los posibles efectos beneficiosos relevantes para la salud o capaces de reducir el riesgo de enfermedad y, por otra, la demostración de su buena tolerabilidad y ausencia de efectos secundarios importantes. La justificación de los efectos saludables debe basarse en resultados confirmatorios de estudios de intervención en seres humanos. En conjunto, la evidencia disponible sobre los alimentos funcionales es incompleta; el principal problema es la ausencia de estudios clínicos de intervención basados en la dieta que tengan una duración suficiente para que sean relevantes en la historia natural de la dislipemia y la ECV.

5.5.1. Fitosteroles

Los fitosteroles más importantes son el sitosterol, el campesterol y el estigmasterol, que están presentes de forma natural en los aceites vegetales y, en menor cantidad, en verduras, fruta fresca, frutos secos, cereales y legumbres. La ingesta media de esteroides vegetales es de 250 mg/día en los países del norte de Europa y ~500 mg/día en los países mediterráneos. Los fitosteroles compiten con el colesterol en la absorción intestinal y, de esta forma, modifican la concentración de CT.

Los fitosteroles se añaden a cremas de untar y aceites vegetales (margarina, mantequilla y aceites), así como a yogures y otros alimentos. Sin embargo, la matriz alimentaria no influye significativamente en la eficacia hipocolesterolemiantes de los fitosteroles a dosis equivalentes¹⁴². El consumo diario de 2 g de fitosteroles puede reducir la concentración de CT y cLDL en un 7-10% en humanos (con cierto grado de heterogeneidad interindividual), pero su efecto es mínimo o insignificante en el cHDL y los TG¹⁴³. Aunque se ha demostrado claramente que el consumo de esteroides vegetales modifica la concentración de CT, no hay estudios clínicos que hayan investigado su efecto en la ECV. No obstante, el metanálisis de Robinson et al.¹³¹ indica que la reducción de cLDL se traduce en beneficios CV, independientemente del mecanismo causal. También es necesaria la supervisión a

largo plazo para garantizar la seguridad del uso regular de productos enriquecidos con fitosteroles. La posible reducción de carotenoides y vitaminas solubles en grasa por los esteroides/estanoles se puede prevenir con una dieta rica en estos nutrientes¹⁸⁵. Por sus propiedades reductoras del cLDL y la ausencia de efectos adversos, se puede considerar el uso de alimentos funcionales con vegetales que contengan esteroides/estanoles (al menos 2 g/día en la comida principal): *a*) para personas con altas concentraciones de colesterol y riesgo CV total intermedio o bajo que no sean candidatas a recibir farmacoterapia; *b*) como adjunto al tratamiento farmacológico de pacientes en riesgo alto y muy alto que no alcancen los objetivos de cLDL con el tratamiento con estatinas o que no las toleren, y *c*) para adultos y niños (> 6 años) con HF, de acuerdo con las recomendaciones actuales¹⁴².

5.5.2. Monacolina y levadura roja de arroz

La levadura roja de arroz es una fuente de pigmento fermentado que se ha utilizado en China como colorante alimentario y potenciador del sabor durante siglos. Los efectos hipocolesterolemicos de la levadura roja de arroz se deben a un mecanismo similar al de las estatinas (inhibición de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa [HMG-CoA]) de las monacolinas. Los preparados de arroz con levadura roja comercializados contienen distintas concentraciones de monacolinas y reducen el CT y el cLDL en grado variable¹⁴⁵, aunque la seguridad a largo plazo del consumo de estos productos no está suficientemente documentada. Además, su calidad puede variar notablemente. No obstante, se han descrito unos efectos secundarios parecidos a los observados con las estatinas en algunas personas que consumen estos alimentos bioactivos.

En un ECA realizado en China sobre pacientes con enfermedad coronaria, se observó que el uso de un extracto de arroz con levadura roja parcialmente purificado redujo la tasa de episodios recurrentes en un 45%¹⁴⁴. No se han realizado más estudios para confirmar este hallazgo. Se ha observado un efecto hipocolesterolemico clínicamente relevante (hasta un 20% de reducción) con preparados de levadura roja de arroz que aporten una dosis diaria de ~2,5-10 mg de monacolina K¹⁴⁶. Se puede considerar el uso de alimentos que contengan levadura roja de arroz purificada para personas con una concentración de colesterol alta que no sean candidatas a recibir tratamiento con estatinas por su perfil de riesgo CV total.

5.5.3. Fibra

La evidencia disponible concuerda en demostrar que la fibra soluble en agua (contenida en el salvado de avena y el betaglucano de la cebada) reduce la concentración de CT y cLDL. Los alimentos enriquecidos con estas fibras se toleran bien, son eficaces y están recomendados para la reducción del cLDL a una dosis diaria de al menos 3 g/día^{186,187}.

5.5.4. Proteína de soja

La proteína de soja induce un moderado efecto reductor del cLDL cuando se usa para sustituir proteínas de origen animal¹⁵¹. Sin embargo, este efecto no se ha podido confirmar si se tiene en cuenta los cambios que se producen en otros componentes nutricionales.

5.5.5. Policosanol y berberina

El policosanol es una mezcla natural de alcoholes alifáticos de cadena larga que se extrae fundamentalmente de la cera de la caña de azúcar¹⁸⁸. Varios estudios han demostrado que el policosanol de la caña de azúcar, el arroz o el germen de trigo no tiene un efecto significativo en las concentraciones de cLDL, cHDL, TG, apoB, Lp(a), homocisteína, hs-CRP y fibrinógeno ni en los factores de la coagulación¹⁸⁹.

En cuanto a la berberina, un metanálisis reciente ha evaluado en humanos sus efectos en los lípidos plasmáticos; se ha incluido un total de 6 estudios clínicos que tenían el mismo objetivo: el grupo de berberina contenía 229 pacientes y el grupo control, 222 pacientes¹⁹⁰. Estos estudios han tenido una heterogeneidad estadísticamente significativa y se han realizado todos en China con personas de etnia asiática. La comparación entre berberina más intervención en el estilo de vida y placebo ha indicado que en el grupo de berberina las concentraciones plasmáticas de LDL y TG se redujeron de modo más eficaz que en el grupo control. No obstante, debido a que no hay estudios clínicos aleatorizados de buena calidad, es necesario validar la eficacia de la berberina en el tratamiento de la dislipemia.

5.5.6. Ácidos grasos insaturados n-3

Los estudios observacionales indican que el consumo de pescado (al menos 2 veces por semana) y los suplementos de ácidos grasos n-3 de cadena larga a dosis bajas pueden reducir el riesgo de muerte CV y ACV en prevención primaria, aunque no tienen efectos importantes en el metabolismo lipoproteínico¹⁸³. Las dosis farmacológicas de ácidos grasos n-3 (2-3 g/día) reducen la concentración de TG hasta un 30%, pero dosis más altas pueden aumentar el cLDL. El ácido alfa-linolénico (un ácido graso n-3 de cadena media presente en las castañas, algunas verduras y algunos aceites de semillas) tiene un efecto menor en los TG. Los PUFA n-3 de cadena larga también reducen la respuesta lipémica posprandial^{156,172}.

5.6. Otras características de la dieta saludable que contribuyen a la prevención de la enfermedad cardiovascular

Los resultados del estudio PREDIMED indican claramente que la dieta tradicional mediterránea es una medida eficaz para prevenir la ECV. Este dieta se caracteriza por un consumo regular de aceite de oliva virgen extra, fruta fresca, frutos secos, verduras y cereales, un consumo moderado de pescado y pollo y un consumo bajo de productos lácteos, carne roja, carnes procesadas y dulces. Además, en la dieta mediterránea se consume moderadamente vino durante las comidas¹³⁷. Se debe recomendar las opciones dietéticas inspiradas en este modelo para la prevención primaria y secundaria de la ECV.

Una de las características más importantes de la dieta de estilo mediterráneo es el consumo de gran cantidad de frutas y verduras variadas que aportan suficientes tipos de minerales, vitaminas y antioxidantes, especialmente polifenoles. Está aumentando la evidencia que confirma que estos compuestos tienen efectos beneficiosos en la inflamación subclínica y la función endotelial, así como los TG plasmáticos en ayunas y sobre todo en el periodo posprandial; estos compuestos también están presentes en el aceite de oliva, el vino tinto, el café, el té y el cacao.

En cuanto al consumo de pescado, para la prevención de la ECV se recomienda a la población general tomar como mínimo 2 raciones por semana, junto con otras fuentes de PUFA n-3 que se debe consumir regularmente (nueces, soja y aceite de linaza). En la prevención secundaria de la ECV, ya no está recomendado el uso de suplementos de PUFA n-3, a la vista de las evidencias recientes que demuestran ausencia de beneficio de esta estrategia para personas que han tenido un episodio de ECV. Los ECA previos que demostraban que los suplementos omega-3 eran beneficiosos carecían de enmascaramiento o habían usado una medicación CV estándar insuficiente (estatinas). Se debe limitar el consumo de sal a menos de 5 g/día, no solo disminuyendo la cantidad de sal utilizada para sazonar los alimentos, sino sobre todo reduciendo el consumo de alimentos conservados en sal; esta recomendación debe ser incluso más restrictiva para personas con hipertensión o SMet¹³²⁻¹³⁴.

En la tabla 13 se muestra un resumen de los alimentos que pueden reducir el CT y el cLDL. En el cuadro 9 se enumeran las medidas sobre

Cuadro 9

Resumen de las medidas en el estilo de vida y opciones dietéticas saludables para el tratamiento del riesgo cardiovascular total

Las recomendaciones dietéticas siempre deben tener en cuenta las costumbres dietéticas locales; no obstante, se debe promover el interés por opciones dietéticas saludables de otras culturas

Se debe tomar una gran variedad de alimentos. Hay que ajustar el aporte energético para prevenir el sobrepeso y la obesidad

Se debe animar a consumir fruta, verduras, legumbres, nueces, alimentos con cereales integrales y pescado (sobre todo azul)

Se debe sustituir los alimentos ricos en grasas trans o saturadas (margarinas, aceites tropicales, carnes grasas o procesadas, dulces, crema, mantequilla, queso) por los alimentos indicados antes, grasas monoinsaturadas (aceite de oliva virgen extra) y grasas poliinsaturadas (aceites vegetales no tropicales), para mantener las grasas trans < 1,0% de la energía total y las grasas saturadas < 10% (< 7% si el colesterol plasmático está elevado)

Se debe reducir el consumo de sal a < 5 g/día, evitando la sal de mesa, cocinando con poca sal y escogiendo alimentos frescos o congelados sin sal; gran parte de la comida procesada o preparada, incluido el pan, tiene mucha sal

En el caso de personas que toman bebidas alcohólicas, se debe recomendar moderación (< 10 g/día las mujeres y < 20 g/día los varones); los pacientes con hipertrigliceridemia deben abstenerse

Se debe limitar el consumo de bebidas y alimentos con azúcares añadidos, sobre todo refrescos, especialmente a personas con sobrepeso, hipertrigliceridemia, síndrome metabólico o diabetes

Se debe animar a realizar actividad física, con el objetivo de practicar ejercicio físico regular durante al menos 30 min/día todos los días

Se debe evitar el consumo y la exposición al tabaco

el estilo de vida y las opciones dietéticas saludables para el control del riesgo CV total. Todas las personas deben recibir consejo sobre posibles cambios en el estilo de vida que puedan contribuir a reducir el riesgo de ECV. Las personas en alto riesgo, sobre todo los dislipémicos, deben recibir asesoramiento nutricional especializado cuando sea posible.

6. FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA

6.1. Estatinas

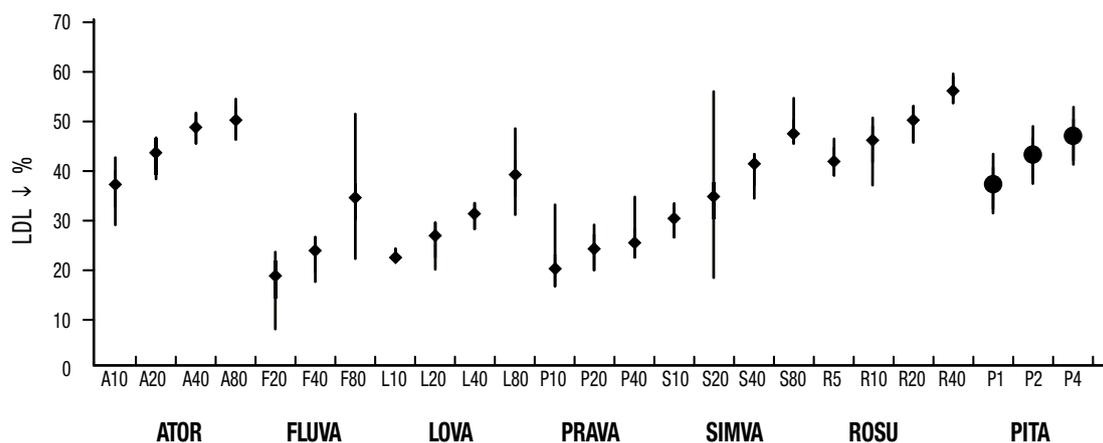
6.1.1. Mecanismo de acción

Las estatinas reducen la síntesis de colesterol en el hígado por un mecanismo de inhibición competitiva con la HMG-CoA reductasa. La disminución de la concentración de colesterol intracelular induce un aumento de la expresión de los receptores de LDL (LDLR) en la superficie de los hepatocitos, lo que produce un aumento de la captación de cLDL desde la sangre y una disminución concomitante de la concentración de cLDL circulante y otras lipoproteínas que contienen apoB, entre ellas las partículas ricas en TG.

El grado de reducción del cLDL depende de la dosis y varía entre las distintas estatinas (figura A suplementaria y tabla A suplementaria)¹⁹¹. También hay una variabilidad interindividual considerable en la reducción de cLDL con la misma dosis farmacológica⁶¹. La mala respuesta al tratamiento con estatinas observada en los estudios clínicos se debe en cierta medida a un mal cumplimiento de la pauta terapéutica, pero también se puede explicar por el perfil genético, ya que existen variaciones en los genes involucrados en el metabolismo del colesterol y la captación y el metabolismo hepático de las estatinas^{192,193}. Además, hay que tener en cuenta las enfermedades que causan aumento del colesterol (como el hipotiroidismo). De hecho, las variaciones interindividuales en la respuesta a las estatinas justifican la necesidad de dar seguimiento a la respuesta individual en el momento de iniciar el tratamiento.

6.1.2. Eficacia de la prevención cardiovascular en los estudios clínicos

Las estatinas son uno de los fármacos más estudiados en la prevención CV y la evaluación de cada estudio excede el propósito de esta guía. Muchos estudios clínicos de gran tamaño han demostrado que las estatinas reducen sustancialmente la mortalidad y la morbilidad CV, tanto en prevención primaria como en secundaria, ambos sexos y todos los grupos de edad. Las estatinas también reducen la progresión o incluso promueven la regresión de la aterosclerosis coronaria.



Weng et al. J Clin Pharm Ther. 2010;35:139-51.
Mukhtar et al. Int J Clin Pract. 2005;59:239-52.

Figura A suplementaria. Una revisión sistemática y metanálisis de la equivalencia terapéutica de las estatinas. ATOR: atorvastatina; FLUVA: fluvastatina; LOVA: lovastatina; PITA: pitavastatina; PRAVA: pravastatina; ROSU: rosuvastatina; SIMVA: simvastatina.

Tabla A suplementaria

Porcentaje de reducción del cLDL necesario para alcanzar los objetivos en función del valor inicial

cLDL inicial		% de reducción para alcanzar el objetivo de cLDL		
mmol/l	~mg/dl	< 1,8 mmol/l (~70 mg/dl)	< 2,6 mmol/l (~100 mg/dl)	< 3 mmol/l (~115 mg/dl)
> 6,2	> 240	> 70	> 60	> 55
5,2-6,2	200-240	65-70	50-60	40-55
4,4-5,2	170-200	60-65	40-50	30-45
3,9-4,4	150-170	55-60	35-40	25-30
3,4-3,9	130-150	45-55	25-35	10-25
2,9-3,4	110-130	35-45	10-25	< 10
2,3-2,9	90-110	22-35	< 10	–
1,8-2,3	70-90	< 22	–	–

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Metanálisis. Se han llevado a cabo múltiples metanálisis para evaluar los efectos de las estatinas en poblaciones muy grandes y subgrupos^{64-66,68,129,194-200}. En el análisis a gran escala de datos del *Cholesterol Treatment Trialists* (CTT) se ha incluido a más de 170.000 participantes y 26 ECA sobre estatinas⁶⁴. Los resultados de este análisis indican un 10% de reducción proporcional en la mortalidad por cualquier causa y un 20% de reducción proporcional en la muerte por enfermedad coronaria por cada 1,0 mmol/l (40 mg/dl) de reducción del cLDL. El riesgo de eventos coronarios mayores se redujo en un 23% y el riesgo de ACV, en un 17% por cada 1 mmol/l (40 mg/dl) de reducción del cLDL. Los beneficios han sido parecidos en todos los subgrupos examinados; en general, fueron significativos en el primer año y aumentaron aún más en los años siguientes. Para los pacientes que tomaban estatinas, no hubo mayor riesgo de ninguna causa de muerte no CV, incluido el cáncer. Otros metanálisis han confirmado estos resultados y han llegado a las mismas conclusiones. La mayoría de los metanálisis incluyen estudios de prevención primaria y secundaria. El beneficio absoluto del tratamiento con estatinas puede ser menos evidente en el contexto de la prevención primaria debido a que el riesgo es menor. Diversos metanálisis se han centrado específicamente en el efecto de las estatinas en prevención primaria^{66,68,199}. El mayor de ellos se publicó como una revisión Cochrane en 2013²⁰⁰. Este análisis incluyó 19 estudios con diferentes estatinas y unos criterios de inclusión ligeramente variables. Por cada 1 mmol/l (40 mg/dl) de reducción del cLDL, la mortalidad por cualquier causa se redujo en un 14%; los eventos CV, en un 27%; los eventos coronarios mortales y no mortales, en un 27%, y los ACV, en un 22%. La reducción del riesgo relativo en prevención primaria es aproximadamente la misma que la observada en prevención secundaria. Se han obtenido resultados similares en estudios que han analizado el efecto de las estatinas en personas con riesgo vascular bajo⁶⁶. No obstante, es importante destacar que, cuando el riesgo es bajo, la reducción absoluta del riesgo también es menor.

La evidencia actualmente disponible procedente de metanálisis indica que el beneficio clínico no depende del tipo de estatina, sino del grado de reducción del cLDL. Por lo tanto, el tipo de estatina que se use debe reflejar el objetivo de cLDL que se espera alcanzar en un paciente determinado.

Se puede proponer el siguiente esquema:

- Evaluar el riesgo CV total del paciente.
- Implicar al paciente en las decisiones sobre el control del riesgo CV.
- Identificar el objetivo de cLDL para ese nivel de riesgo.
- Calcular el porcentaje de reducción de cLDL necesario para alcanzar dicho objetivo.

- Escoger una estatina y una dosis que, como promedio, pueda ofrecer esa reducción.
- La respuesta al tratamiento con estatinas es variable, por lo que puede ser necesario titular la dosis.
- Si no se logra el objetivo con la máxima dosis de estatina tolerada, considere utilizar combinaciones farmacológicas.
- Además, para personas en riesgo muy alto o alto, se debe lograr una reducción del cLDL \geq 50%.

Hay criterios generales para la elección del fármaco. Ciertos factores, como el estado clínico del paciente, las medicaciones concomitantes, la tolerancia farmacológica, la tradición local en cuanto al tratamiento y el coste del medicamento desempeñan un papel determinante en la elección final y la dosis farmacológica.

Otros efectos de las estatinas. Aunque el principal efecto de las estatinas es la reducción del cLDL, se han propuesto muchos otros efectos, algunos potencialmente importantes (efectos pleotrópicos de las estatinas)^{201,202}. Entre los que son potencialmente relevantes en la prevención de la ECV, destacan los efectos antiinflamatorios y antioxidantes. Estos efectos se han demostrado *in vitro* y en modelos experimentales, pero su relevancia clínica sigue estando en controversia²⁰³.

Además, se han evaluado los efectos de las estatinas en muchas otras situaciones clínicas, como la demencia²⁰⁴, la esteatosis hepática²⁰⁵, el cáncer^{206,207}, la tromboembolia venosa²⁰⁸ y el síndrome del ovario poliquístico²⁰⁹. Los datos disponibles son discutibles y por el momento no se ha podido demostrar ningún efecto clínicamente relevante en estas condiciones. Las estatinas también reducen los TG en un 30-50% y pueden aumentar el cHDL en un 5-10%. Para consultar las indicaciones de las estatinas en la HTG, véase la sección 7.4.

El posible efecto de las estatinas en la enfermedad de Alzheimer se ha revisado recientemente en un análisis Cochrane que no ha demostrado ningún efecto positivo concluyente derivado del tratamiento con estatinas. Además, los informes de casos sobre los efectos secundarios neurocognitivos de las estatinas no se han confirmado en los análisis realizados a partir de poblaciones más grandes ni en metanálisis²¹⁰.

6.1.3. Efectos adversos de las estatinas

Las estatinas difieren en su absorción, biodisponibilidad, capacidad de unión a proteínas plasmáticas, eliminación y solubilidad. La lovastatina y la simvastatina son profármacos, mientras que otras estatinas comercializadas se administran en su forma activa. La tasa de absorción puede variar entre el 20 y el 98%. Muchas estatinas se

metabolizan en el hígado a través de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP), excepto la pravastatina, la rosuvastatina y la pitavastatina. Esas enzimas se expresan fundamentalmente en el hígado y la pared intestinal. Aunque en general las estatinas se toleran bien, pueden producir algunos efectos adversos que hay que tener en cuenta.

Músculo. Los síntomas musculares son el efecto adverso clínicamente relevante descrito más frecuentemente en el tratamiento con estatinas⁵⁷. La rabdomiolisis es la forma más grave de miopatía inducida por estatinas y se caracteriza por dolor muscular intenso, necrosis muscular y mioglobinuria que puede conducir a fallo renal y muerte. En la rabdomiolisis, la concentración de creatinina (CK) aumenta como mínimo 10 veces, a menudo incluso 40 veces por encima de su nivel normal (211). La rabdomiolisis se presenta con una frecuencia de 1-3 casos/100.000 pacientes-años²¹². Otro efecto adverso muscular habitual consiste en dolor y aumento de la sensibilidad muscular (mialgia) sin elevación de CK ni pérdida funcional importante. La frecuencia de este efecto adverso no está clara y varía en las distintas publicaciones. En los metanálisis de ECA, no se ha observado un aumento de la frecuencia en los grupos tratados con estatinas^{213,214}. Por otra parte, la frecuencia que se ha descrito en los estudios observacionales varía entre el 10 y el 15%^{215,216}. En un estudio diseñado específicamente para investigar los efectos de las estatinas en los síntomas musculares, se apunta que la frecuencia de quejas relacionadas con molestias en los músculos es de un ~5%²¹⁷. El diagnóstico se basa en la observación clínica y la desaparición de los síntomas después de interrumpir el tratamiento con estatinas y las recurrencias ulteriores al reintroducirlo. Los síntomas suelen ser ambiguos, y a menudo es difícil confirmar su asociación con el tratamiento con estatinas. En caso de riesgo CV alto, es fundamental confirmar el diagnóstico antes de privar al paciente de los beneficios derivados del tratamiento con estatinas. Se han identificado los factores de riesgo de efectos musculares adversos. Entre ellos, merece especial atención la interacción farmacológica con otros tratamientos (véase más adelante). En el material suplementario se proponen unas pautas para el tratamiento práctico de los síntomas musculares. Para pacientes con riesgo CV alto o muy alto, se debe considerar el tratamiento con estatinas a la máxima dosis tolerada combinado con un inhibidor de la absorción del colesterol y, si está disponible, un inhibidor PCSK9^{218,219}. Varios estudios han demostrado un considerable efecto hipolipemiente en el cLDL usando dosis alternativas como, por ejemplo, administración de atorvastatina o rosuvastatina en días alternos o 2 veces por semana^{57,220}. Aunque no hay estudios con variables clínicas que hayan evaluado estas estrategias, se debe considerar este tratamiento para pacientes con riesgo alto que no toleran las dosis diarias de estatinas.

Hígado. La actividad de la alanina aminotransferasa (ALT) en plasma se utiliza normalmente para valorar el daño hepatocelular. Se produce un leve aumento de ALT en un 0,5-2,0% de los pacientes tratados con estatinas, que es más frecuente cuando se usan estatinas más potentes o grandes dosis. La definición común de una elevación significativa de ALT es un aumento de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad observado en 2 ocasiones. No se ha demostrado que un leve aumento de ALT se asocie a hepatotoxicidad auténtica o cambios en la función hepática. La progresión a insuficiencia hepática es extremadamente rara, por lo que ya no se recomienda la monitorización sistemática de la ALT durante el tratamiento con estatinas²²¹. Se ha estudiado a los pacientes con leve aumento de la ALT por esteatosis durante el tratamiento con estatinas, y no hay pruebas de que las estatinas empeoren la enfermedad hepática²²²⁻²²⁴.

Diabetes. Se ha demostrado que los pacientes que reciben tratamiento con estatinas tienen un riesgo aumentado de disglucemia y desarrollo de diabetes tipo 2. En un metanálisis que ha incluido a

91.140 pacientes, el riesgo relativo aumentó un 9% comparado con el grupo placebo. El riesgo absoluto aumentó un 0,2%.

También se ha observado una elevación menor y clínicamente no relevante de la glucohemoglobina (HbA_{1c}). El número de pacientes necesario para causar 1 caso de diabetes en 4 años se ha estimado en 255²²⁵. No obstante, este riesgo es mayor cuando se usan estatinas más potentes o grandes dosis²²⁶. Asimismo, el riesgo de diabetes es más alto para los ancianos o en presencia de otros factores de riesgo de diabetes, como el sobrepeso o la resistencia a la insulina²²⁷. En conjunto, la reducción absoluta del riesgo de ECV de los pacientes en alto riesgo contrarresta los posibles efectos adversos derivados de un aumento pequeño en la incidencia de diabetes.

Riñón. El efecto del tratamiento con estatinas sobre la función renal sigue siendo controvertido. Un análisis Cochrane reciente no ha podido aportar datos que confirmen los efectos beneficiosos para la función renal con base en estudios en los que se había cuantificado el aclaramiento de creatinina y no se habían observado efectos deletéreos²²⁸. Se ha descrito un aumento de la frecuencia de proteinuria con todas las estatinas, aunque se ha analizado en más detalle este efecto con rosuvastatina, probablemente debido a que se ha observado proteinuria muy frecuentemente cuando se usan dosis altas (80 mg) de esta estatina. Se ha publicado una frecuencia del 12% con dosis de 80 mg. Cuando se usan las dosis aprobadas (hasta 40 mg), la frecuencia de proteinuria es mucho menor y parecida a la observada con las otras estatinas. La proteinuria inducida por las estatinas tiene origen tubular y parece que se debe a una reducción de la reabsorción tubular, y no a una disfunción glomerular²²⁹. En estudios experimentales se ha demostrado una disminución de la pinocitosis en las células renales. Esta reducción de la pinocitosis por estatinas está relacionada directamente con la inhibición de la síntesis de colesterol²³⁰. En estudios clínicos, la frecuencia de proteinuria es baja y, en la mayoría de los casos, no es superior a la observada en el grupo placebo²³¹.

6.1.4. Interacciones

Se han descrito múltiples interacciones farmacológicas con las estatinas que podrían aumentar el riesgo de efectos adversos. En la tabla 15 se enumeran los inhibidores y los inductores de las vías enzimáticas implicadas en el metabolismo de las estatinas. La mayoría de las estatinas comercializadas, excepto pravastatina, rosuvastatina y pitavastatina, se metabolizan en el hígado a través de CYP. Estas isoenzimas se expresan fundamentalmente en el hígado y el intestino. La pravastatina no se metaboliza a través del sistema CYP, sino por sulfuración y conjugación. Las isoenzimas CYP3A son las más abundantes, pero otras, como CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, también participan en el metabolismo de las estatinas. Por lo tanto, algunos sustratos farmacológicos de estas CYP pueden interferir en el metabolismo de las estatinas. Por el contrario, el tratamiento con

Tabla 15

Fármacos que pueden interactuar con las estatinas metabolizadas por CYP3A4 y aumentar el riesgo de miopatía y rabdomiolisis

Fármacos antiinfecciosos	Antagonistas del calcio	Otros
Itraconazol	Verapamilo	Ciclosporina
Ketoconazol	Diltiazem	Danazol
Posaconazol	Amlodipino	Amiodarona
Eritromicina		Ranolazina
Claritromicina		Zumo de pomelo
Telitromicina		Nefazodona
Inhibidores de la proteasa del VIH		Gemfibrozilo

Adaptado de Egan et al.²³² y Wiklund et al.²³³.

estatinas puede interferir con el catabolismo de otros fármacos que se metabolizan en el mismo sistema enzimático.

La combinación de estatinas y fibratos puede potenciar el riesgo de miopatía. Este riesgo es mayor con gemfibrozilo, por lo que se debe evitar la combinación de este fármaco con estatinas. El aumento de riesgo de miopatía cuando se combinan estatinas con otros fibratos, como fenofibrato, bezafibrato o ciprofibrato, parece ser bajo^{234,235}. Se había señalado que el ácido nicotínico podría aumentar el riesgo de miopatías, pero recientes revisiones no han podido confirmar esta observación^{236,237}.

6.2. Fijadores de ácidos biliares

6.2.1. Mecanismo de acción

Los ácidos biliares se sintetizan en el hígado a partir del colesterol y se liberan en la luz intestinal, pero la mayor parte retorna al hígado desde el íleon terminal mediante una absorción activa. Los 2 fijadores de ácidos biliares más antiguos, la colestiramina y el colestipol, son resinas de intercambio que se unen a los ácidos biliares. Más recientemente se ha introducido en el mercado el colesevelam. Los fijadores de ácidos biliares no pasan a la circulación sistémica ni se alteran por las enzimas digestivas, por lo que los efectos terapéuticos son indirectos. Al unirse a los ácidos biliares, estos fármacos impiden que los ácidos biliares pasen a la sangre y circulen por el sistema enterohepático. El hígado, al no tener bilis, se ve forzado a sintetizar más ácidos biliares a partir de las reservas hepáticas de colesterol. La reducción del retorno de ácidos biliares al hígado estimula las enzimas encargadas de la síntesis de ácidos biliares a partir del colesterol, especialmente la CPY7A1. El aumento del catabolismo del colesterol para producir ácidos biliares conduce a un aumento compensatorio de la actividad hepática de los LDLR, que atrapan el cLDL de la circulación y con ello reducen su concentración. Estos agentes también disminuyen la concentración de glucosa en pacientes hiperglucémicos. Una revisión Cochrane reciente ha demostrado que el colesevelam, cuando se administra junto con fármacos antidiabéticos, produce efectos significativos en el control glucémico. No obstante, es necesario investigar mejor el impacto que tiene en el riesgo CV²³⁸.

6.2.2. Eficacia en estudios clínicos

A dosis máximas (24 g de colestiramina, 20 g de colestipol o 4,5 g de colestigel), se ha observado una reducción del cLDL de un 18-25%. No se han descrito efectos importantes en el cHDL, aunque la concentración de TG puede aumentar en pacientes con predisposición.

En estudios clínicos, los fijadores de ácidos biliares han contribuido a demostrar la eficacia de la reducción del cLDL en la prevención de eventos CV en pacientes hipercolesterolémicos. Se ha descrito un beneficio proporcional al grado de disminución del cLDL. No obstante, ese estudio se realizó antes de que estuvieran disponibles la mayoría de las opciones terapéuticas modernas²³⁹⁻²⁴¹.

6.2.3. Efectos adversos e interacciones

Los efectos adversos gastrointestinales (fundamentalmente flatulencia, estreñimiento, dispepsia y náuseas) son frecuentes con estos fármacos, incluso a dosis bajas, lo que limita su uso en la práctica clínica. Se puede atenuar estos efectos secundarios si se comienza el tratamiento a dosis bajas ingeridas con gran cantidad de líquido. La dosis debe aumentarse gradualmente. Se ha descrito una reducción de la absorción de vitaminas solubles en grasa. Además, estos fármacos pueden aumentar la concentración de TG en algunos pacientes.

Los fijadores de ácidos biliares interactúan de manera importante con otros fármacos de uso frecuente, por lo que deben administrarse

4 h antes o 1 h después de los otros tratamientos. El colesevelam es una formulación nueva de fijador de ácidos biliares que podría tener mejor tolerabilidad que la colestiramina. El colesevelam tiene menos interacciones farmacológicas y puede administrarse conjuntamente con estatinas y otros fármacos²⁴².

6.3. Inhibidores de la absorción de colesterol

6.3.1. Mecanismo de acción

La ezetimiba es el primer fármaco hipolipemiente que inhibe la absorción intestinal del colesterol biliar o el que procede de la dieta sin efectos en la absorción de los nutrientes solubles en grasa. Al inhibir la absorción del colesterol en las vellosidades intestinales (probablemente mediante la interacción con la proteína 1 similar a Niemann-Pick C1 [NPC1L1]), la ezetimiba reduce la cantidad de colesterol que llega al hígado. En respuesta al menor aporte de colesterol, el hígado reacciona aumentando la expresión de los LDLR, lo que produce un aumento de la eliminación de LDL de la sangre.

6.3.2. Eficacia en estudios clínicos

Se ha demostrado en estudios clínicos que la prescripción de ezetimiba como tratamiento único reduce el cLDL de los pacientes hipercolesterolémicos en un 15-22%. El tratamiento combinado de ezetimiba y una estatina se acompaña de una reducción adicional de la concentración de cLDL del 15-20%. En el estudio SEAS²⁴³, se evaluó la eficacia de la ezetimiba combinada con simvastatina en pacientes con estenosis aórtica, y en el estudio SHARP se evaluó su efecto en pacientes con ERC (véase las secciones 9.7.3 y 9.9.2). Ambos estudios han demostrado una reducción de los eventos CV en el grupo de tratamiento con simvastatina + ezetimiba respecto al grupo placebo^{243,244}.

En el estudio IMPROVE-IT se administró ezetimiba junto con simvastatina (40 mg) a los pacientes con SCA⁶³. Se aleatorizó a 18.144 pacientes, de los que 5.314 habían tenido 1 evento de ECV en 7 años; en el grupo de simvastatina + ezetimiba se registraron 170 eventos menos (el 32,7 frente al 34,7%; $p = 0,016$). El cLDL promedio durante el estudio fue 1,8 mmol/l en el grupo de simvastatina y 1,4 mmol/l en el de ezetimiba + simvastatina. Además, se redujeron los ACV en un 21% ($p = 0,008$). No hubo evidencia de daño causado por una reducción adicional del cLDL. En el grupo de pacientes que ya tomaban estatinas para alcanzar los objetivos, el beneficio absoluto de añadir ezetimiba fue pequeño pero significativo. Este estudio respalda el concepto de que disminuir el cLDL con fármacos diferentes de las estatinas puede ser beneficioso y no tiene efectos adversos. También respaldan el efecto beneficioso de la ezetimiba estudios genéticos de mutaciones en *NPC1L1*. Se ha descrito que las mutaciones naturales que inactivan la proteína se asocian a una reducción del cLDL y el riesgo de cardiopatía isquémica²⁴⁵.

Junto con otros estudios, como el PRECISE-IVUS²⁴⁶, los resultados del IMPROVE-IT indican que la ezetimiba puede utilizarse como tratamiento de segunda línea junto con estatinas cuando no se alcance el objetivo terapéutico con la máxima dosis de estatinas tolerada o para pacientes que no las toleren o tengan contraindicaciones.

6.3.3. Efectos adversos e interacciones

La ezetimiba se absorbe rápidamente y se metaboliza en su mayor parte a glucuronato de ezetimiba farmacológicamente activo. La dosis recomendada de ezetimiba (10 mg/día) puede administrarse por la mañana o por la noche, independientemente de la ingestión de comida. No se conocen efectos clínicamente significativos de la farmacocinética de la ezetimiba asociados a la edad, el sexo o la etnia y no es preciso ajustar la dosis de pacientes con afección hepática leve o insuficiencia renal de leve a grave. La ezetimiba se puede administrar en combinación con cualquier dosis de cualquier estatina. No se han

comunicado efectos secundarios graves; los efectos secundarios más frecuentes son la elevación moderada de las enzimas hepáticas y el dolor muscular.

6.4. Inhibidores de la PCSK9

6.4.1. Mecanismo de acción

Desde hace poco se dispone de una nueva clase de fármacos, los inhibidores de la PCSK9, dirigidos a una proteína (la PCSK9) que participa en el control de los LDLR²⁴⁷. El aumento de la concentración/función de esta proteína en el plasma reduce la expresión de los LDLR una vez que se une a estos receptores, al inducir el catabolismo lisosomal de LDLR y, de esta forma, favorecer el aumento de la concentración plasmática de cLDL. Por el contrario, la concentración/función baja de PCSK9 se asocia a una disminución de la concentración plasmática de cLDL²⁴⁸. Se han desarrollado estrategias terapéuticas basadas mayormente en el desarrollo de anticuerpos monoclonales que disminuyen el cLDL en aproximadamente un 60%, con o sin otro tratamiento hipolipemiante. El mecanismo de acción tiene que ver con la reducción plasmática de la concentración de PCSK9 que, a su vez, deja de estar disponible para unirse al LDLR. Debido a que esta unión desencadena la degradación intracelular del LDLR, cuanto menor sea la concentración de PCSK9 circulante, mayor será la expresión de LDLR en la superficie celular que, a su vez, producirá una reducción de la concentración del cLDL circulante²⁴⁸.

6.4.2. Eficacia en estudios clínicos

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos han aprobado recientemente 2 anticuerpos monoclonales para el control del aumento del cLDL plasmático. La eficacia de la reducción del cLDL está en la banda del 50-70%, independientemente de otros tratamientos en curso (estatinas, ezetimiba, etc.); los resultados preliminares de los estudios clínicos en fase III indican una reducción de los eventos CV en línea con el grado de reducción de cLDL que se haya logrado^{115,116}. Un metanálisis reciente ha confirmado estos hallazgos²⁴⁹. No se han observado efectos mayores en el cHDL o los TG plasmáticos. No obstante, es necesario reconfirmar la ausencia de efectos en los TG de poblaciones con concentración plasmática inicial de TG más elevada.

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, estos fármacos son eficaces para reducir el cLDL de todos los pacientes capaces de expresar LDLR en el hígado. Por lo tanto, se trata de un enfoque terapéutico eficaz para la inmensa mayoría de los pacientes, incluidos los que tienen HF heterocigótica (HFHe) y, en menor grado, HF homocigótica (HFHo) con expresión residual de LDLR. Los pacientes con HFHo deficientes en el receptor responden mal a este tratamiento.

Son candidatos a recibir este tratamiento las personas con riesgo CV total muy alto, los pacientes con HFHe (y algunos con HFHo) que reciben la máxima dosis tolerada de tratamiento de primera y segunda línea o aféresis y los que no toleran las estatinas y tienen una concentración de cLDL persistentemente alta.

6.4.3. Efectos adversos e interacciones

Los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 se inyectan por vía subcutánea, normalmente en semanas alternas, a una dosis máxima de 150 mg. No hay riesgo de interacción con otros fármacos administrados por vía oral, ya que no interfieren en su farmacocinética y su farmacodinámica. Los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 no modulan las vías implicadas en la biotransformación o captación/expulsión celular de los fármacos. Entre los efectos secundarios más frecuentes destacan la irritación en el lugar de la inyección y los síntomas de tipo gripal. Algunos estudios han mencionado efectos neuro-

cognitivos descritos por los propios pacientes. Este hallazgo requiere un estudio más detallado²⁵⁰.

6.5. Ácido nicotínico

El ácido nicotínico tiene un amplio efecto modulador de los lípidos, aumenta el cHDL en un 25%, dependiendo de la dosis, y reduce el cLDL un 15-18% y los TG un 20-40% con una dosis de 2 g/día. El ácido nicotínico es el único que reduce la concentración de Lp(a), hasta el 30% con esa dosis. Después de los resultados negativos obtenidos en 2 estudios de gran tamaño, uno con niacina de liberación prolongada²⁵² y otro con niacina combinada con laropiprant²⁵², en los que no solo no se observaron efectos beneficiosos, sino que se produjo un aumento de la frecuencia de efectos adversos importantes, actualmente no hay ninguna medicación aprobada en Europa que contenga ácido nicotínico. Para conocer el papel de la niacina en la hipertrigliceridemia, véase la sección 7.6.

6.6. Combinaciones farmacológicas

Aunque muchos pacientes pueden alcanzar los objetivos de cLDL con un solo fármaco, algunas personas con riesgo alto o concentración de cLDL muy alta necesitan un tratamiento adicional. También hay pacientes que no toleran las estatinas o las dosis altas de estas. En estos casos, se debe considerar el tratamiento combinado (tabla 19). En la figura C suplementaria se presenta más información sobre la intolerancia a las estatinas.

6.6.1. Estatinas e inhibidores de la absorción de colesterol

La combinación de estatinas y ezetimiba ya se ha tratado antes (véase la sección 6.3.2).

6.6.2. Estatinas y fijadores de ácidos biliares

La combinación de una estatina y colestiramina, colestipol o colesevelam puede ser útil para alcanzar el objetivo de concentración de cLDL. En términos generales, la adición de un fijador de ácidos biliares a una estatina permite una reducción adicional del cLDL del 10-20%. Sin embargo, no se han publicado datos de estudios clínicos sobre el uso combinado de un fijador de ácidos biliares convencional o colesevelam y otros fármacos. Se ha observado que el tratamiento combinado reduce la aterosclerosis evaluada mediante coronariografía²⁵³.

6.6.3. Otras combinaciones

En pacientes con alto riesgo, como aquellos con HF, o en casos de intolerancia a las estatinas, se puede considerar el uso de otras combinaciones farmacológicas. Se ha demostrado que la prescripción de ezetimiba combinada con un fijador de ácidos biliares (colesevelam, colestipol o colestiramina) disminuye adicionalmente la concentración de cLDL sin que se produzca un aumento de los efectos adversos respecto al tratamiento con un fijador de ácidos biliares solo²⁵⁴. No se han llevado a cabo estudios de resultados clínicos con estas combinaciones.

Los alimentos funcionales que contienen fitosteroles y los comprimidos a base de esteroides vegetales reducen adicionalmente la concentración de cLDL en un 5-10% en pacientes tratados con una dosis estable de estatinas; esta combinación se tolera bien y es segura^{142,255}. Los fitosteroles y los comprimidos a base de esteroides vegetales deben tomarse después de las comidas. Sin embargo, se desconoce si tienen algún efecto en la reducción del riesgo CV, ya que no se han realizado estudios clínicos que analicen el efecto de los esteroides vegetales o estanoles combinados con otros fármacos hipolipemiantes en el contexto de la ECV. No se recomienda la combinación de levadura roja con estatinas. Para pacientes en riesgo muy alto con una concentra-

ción de cLDL persistentemente elevada a pesar del tratamiento con la dosis máxima de estatina en combinación con ezetimiba o que no toleren las estatinas, se debe considerar el uso de un inhibidor de PCSK9.

En la tabla 16 se muestran las recomendaciones sobre el tratamiento de la hipercolesterolemia.

Tabla 16
Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Prescribir una estatina a la dosis máxima recomendada o la dosis máxima tolerada para alcanzar el objetivo	I	A	62,64, 68
En caso de intolerancia a las estatinas, se debe considerar ezetimiba o fijadores de ácidos biliares o una combinación de ambos	IIa	C	239,256, 257
Si no se alcanza el objetivo, se debe considerar la combinación de estatina e inhibidor de la absorción de colesterol	IIa	B	63
Si no se alcanza el objetivo, se puede considerar la combinación de estatina y fijador de ácidos biliares	IIb	C	
Para pacientes con riesgo muy alto y cLDL persistentemente elevado a pesar del tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatina combinada con ezetimiba o pacientes que no toleran las estatinas, se puede considerar un inhibidor de la PCSK9	IIb	C	115,116

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina kexina 9.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

7. FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA

7.1. Triglicéridos y riesgo cardiovascular

Aunque el papel de los TG como factor de riesgo de ECV ha sido objeto de debate, los datos recientes indican que las lipoproteínas ricas en TG son un factor de riesgo CV⁸⁷. Los grandes estudios prospectivos han descrito que la concentración de TG no en ayunas predice mejor el riesgo de enfermedad coronaria que los TG en ayunas^{98,99}. Los resultados de recientes estudios genéticos que han utilizado un diseño de aleatorización mendeliana concuerdan en vincular tanto los TG no en ayunas como el colesterol residual al aumento del riesgo de episodios de ECV y mortalidad por cualquier causa^{86,107}. El colesterol residual es un parámetro que se calcula como CT - (cHDL + cLDL). Estos datos genéticos han reforzado el papel del colesterol residual como factor causal de aterosclerosis y eventos CV⁷⁵. Más recientemente, se ha observado que el colesterol no cHDL es un buen marcador indirecto de la concentración de TG y partículas residuales⁹⁰. La carga de HTG como factor de riesgo CV se explica por el hecho de que aproximadamente un tercio de la población adulta tiene una concentración de TG > 1,7 mmol/l (150 mg/dl)²⁵⁸. La HTG puede tener distintas etiologías (tabla 17), entre las que su naturaleza poligénica es la más importante en cuanto a la prevención de la ECV.

7.2. Definición de la hipertrigliceridemia

La definición de las diferentes categorías de elevación de TG en ayunas es ligeramente variable entre las diferentes guías y recomendaciones^{67,259}. Según el documento de consenso de la EAS, la HTG se considera de leve a moderada cuando hay una concentración de TG > 1,7 mmol/l (150 mg/dl) y < 10 mmol/l (880 mg/dl); se define como

Tabla 17
Posibles causas de hipertrigliceridemia

Predisposición genética
Obesidad
Diabetes mellitus tipo 2
Consumo de alcohol
Dieta rica en hidratos de carbono simples
Enfermedad renal
Hipotiroidismo
Embarazo (la concentración fisiológica de triglicéridos se dobla durante el tercer trimestre)
Paraproteïnemia y enfermedades autoinmunitarias, como lupus eritematoso sistémico
Medicaciones múltiples, como:
• Corticoides
• Estrógenos, sobre todo orales
• Tamoxifeno
• Fármacos antihipertensivos: bloqueadores betaadrenérgicos (en diferente grado), tiacidas
• Isotretinoína
• Resinas fijadoras de ácidos biliares
• Ciclosporina
• Tratamientos antirretrovirales (inhibidores de proteasa)
• Psicotrópicos: fenotiacinas, antipsicóticos de segunda generación

HTG grave una concentración de TG > 10 mmol/l²⁶⁰. La edad y el sexo, la etnia y el estilo de vida son factores moduladores de la concentración sérica de TG en la población general. En la población general de Copenhague, aproximadamente el 27% presentaba TG > 1,7 mmol/l⁷⁵. La HTG grave es rara y suele aparecer cuando existen mutaciones monogénicas. La HTG grave se asocia a un riesgo aumentado de pancreatitis.

7.3. Estrategias para el control de los triglicéridos plasmáticos

Es recomendable mantener los TG en ayunas en ≤ 1,7 mmol/l (150 mg/dl). La primera medida es valorar las posibles causas de HTG y calcular el riesgo CV total. El objetivo principal es conseguir la concentración recomendada de cLDL que corresponda al nivel de riesgo CV total. Comparada con la indiscutible evidencia sobre los beneficios de la reducción de cLDL, la evidencia disponible sobre los beneficios de la reducción de los TG elevados es menor y deriva fundamentalmente de análisis de subgrupos o *post-hoc*. No obstante, hay evidencia reciente que indica que los TG son un factor de riesgo causal, lo que puede animar a tomar medidas para reducirlos (tabla 18).

Tabla 18
Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico de la hipertrigliceridemia

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se debe considerar el tratamiento farmacológico de los pacientes con riesgo alto y TG > 2,3 mmol/l (200 mg/dl)	IIa	B	261,262
Se puede considerar el tratamiento con estatinas como fármacos de primera elección para reducir el riesgo de ECV de los pacientes con riesgo alto e hipertrigliceridemia	IIb	B	263,264
Se puede considerar el tratamiento con fenofibrato en combinación con estatinas para pacientes con riesgo alto y TG > 2,3 mmol/l (200 mg/dl) a pesar del tratamiento con estatinas	IIb	C	261-264

ECV: enfermedad cardiovascular; TG: triglicéridos.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

Aunque el riesgo de ECV está aumentado cuando la concentración de TG en ayunas es $> 1,7$ mmol/l (150 mg/dl)⁸⁷, el uso de fármacos para reducir la concentración de TG solo debe considerarse para pacientes con alto riesgo si la concentración de TG es $> 2,3$ mmol/l (200 mg/dl) y no puede reducirse con medidas en el estilo de vida. Las intervenciones farmacológicas disponibles son estatinas, fibratos, inhibidores de la PCSK9 y PUFA n-3.

Para aspectos relacionados con el estilo de vida, véase la sección 5.

7.4. Estatinas

Las estatinas ejercen efectos significativos en la mortalidad y los principales parámetros clínicos CV. Por este motivo, son los fármacos de primera elección para reducir el riesgo de ECV total y la elevación moderada de los TG. Las estatinas más potentes (atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina) tienen gran capacidad de disminuir la concentración de TG, sobre todo a dosis altas y en pacientes con TG elevados. En los análisis de subgrupos realizados a partir de estudios clínicos sobre estatinas, la reducción del riesgo es la misma en pacientes con HTG que en personas normotriglicéridémicas.

7.5. Fibratos

7.5.1. Mecanismo de acción

Los fibratos son agonistas del receptor alfa activado del proliferador de peroxisoma (PPAR- α) y actúan a través de factores de transcripción regulando diferentes etapas del metabolismo lipídico y lipoproteínico. Al interactuar con el PPAR- α , los fibratos reclutan diferentes cofactores y regulan la expresión génica. Como consecuencia, los fibratos reducen eficazmente la concentración de TG, tanto en ayunas como en el periodo posprandial, y las partículas residuales de lipoproteínas ricas en TG (TRL). Los fibratos aumentan levemente la concentración de cHDL²⁶³.

7.5.2. Eficacia en estudios clínicos

Los efectos clínicos de los fibratos se ilustran fundamentalmente en 5 ECA prospectivos: los estudios HHS (*Helsinki Heart Study*), VA-HIT (*Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial*), BIP (*Bezafibrate Infarction Prevention*), FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*) y ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), en el que se añadió fenofibrato al tratamiento con estatinas^{261,262,265-267}.

Aunque el HHS ha demostrado una reducción significativa en los parámetros de ECV con gemfibrozilo, ni el estudio FIELD ni el ACCORD han documentado una reducción en las variables totales de ECV. Se ha descrito una disminución de la tasa de IM no mortal, normalmente a partir de análisis *post-hoc*. Este efecto ha sido más evidente en pacientes con TG elevados/cHDL bajo. No obstante, los resultados relacionados con otros parámetros clínicos siguen siendo confusos. Solo el estudio ACCORD ha analizado el efecto de un fibrato como tratamiento añadido a una estatina. No se ha documentado un beneficio general en 2 metanálisis recientes^{268,269}. Los resultados de otro metanálisis indican una reducción de eventos CV mayores debida al tratamiento con fibratos para pacientes con TG elevados y cHDL bajo, pero sin disminución de la mortalidad CV o total²⁷⁰⁻²⁷². Por lo tanto, la eficacia de los fibratos en la ECV es menos robusta que la de las estatinas. En conjunto, se considera que se debe confirmar los posibles beneficios de los fibratos.

7.5.3. Efectos adversos e interacciones

En general, los fibratos se toleran bien y solo producen efectos secundarios leves; se han descrito trastornos gastrointestinales en menos del 5% de los pacientes y erupciones cutáneas en el 2%²⁷³. Los

efectos adversos mejor conocidos son la miopatía, las elevaciones de las enzimas hepáticas y la colelitiasis²⁷³. En el estudio FIELD se observó un aumento pequeño pero significativo en la incidencia de pancreatitis (el 0,8 frente al 0,5%) y embolia pulmonar (el 1,1 frente al 0,7%) y una tendencia no significativa a sufrir más trombosis venosa profunda (el 1,4 frente al 1,0%) entre los pacientes que recibieron fenofibrato respecto a los del grupo placebo; estas observaciones coinciden con los resultados de otros estudios con fibratos²⁵¹. Se han descrito elevaciones de CK (> 5 veces por encima del límite superior de la normalidad) y ALT (> 3 veces) más frecuentemente en pacientes que recibían fibrato que en el grupo placebo, pero la incidencia de estos trastornos se mantuvo $< 1\%$ en ambos grupos de tratamiento. En el estudio FIELD se documentó 1 caso de rhabdomiolisis en el grupo placebo y 3 casos en el grupo de fenofibrato²⁶¹. Se ha documentado un riesgo de miopatía que es 5,5 veces más alto cuando se usa fibrato como tratamiento único que cuando se usa una estatina. El riesgo de miopatía es mayor para los pacientes con ERC y varía con las diferentes combinaciones de fibratos y estatinas. Esto se puede explicar por la interacción farmacológica entre los distintos fibratos y la glucuronidación de las estatinas. El gemfibrozilo inhibe el metabolismo de las estatinas a través de la vía de la glucuronidación, lo que produce un aumento importante de la concentración plasmática de estatinas. Como el fenofibrato no comparte la vía farmacocinética del gemfibrozilo, el riesgo de miopatía es mucho menor con este tratamiento combinado²⁷³.

Como clase farmacológica, los fibratos aumentan la creatinina y la homocisteína séricas en estudios tanto a corto como a largo plazo. El aumento de la creatinina sérica por el tratamiento con fibratos parece ser totalmente reversible después de suspenderlos. Los resultados de los metanálisis indican que la disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) estimada no refleja ningún efecto adverso en la función renal²⁷⁴. El aumento de la homocisteína por el tratamiento con fibratos se considera irrelevante en cuanto al riesgo de ECV; no obstante, puede dificultar el aumento de cHDL y apoA₁, un efecto que posiblemente contribuya a que los beneficios de los fibratos en los parámetros clínicos sean menores que lo esperable²⁷⁵. La homocisteína elevada también promueve la trombosis; en este sentido, conviene indicar que la mayor tendencia a sufrir trombosis venosa profunda observada en el estudio FIELD estaba asociada a la concentración basal de homocisteína, aunque no se observó una interacción entre el aumento de homocisteína y la tasa de eventos tromboembólicos venosos²⁷⁶.

7.6. Ácido nicotínico

7.6.1. Mecanismo de acción

El ácido nicotínico disminuye la afluencia de ácidos grasos que llegan al hígado y la secreción hepática de VLDL. Este efecto parece estar mediado, en parte, por la acción de la lipasa sensible a hormonas del tejido adiposo. El ácido nicotínico tiene lugares de acción clave en el hígado y el tejido adiposo. En el hígado, inhibe la diacilglicerol aciltransferasa-2 (DGAT-2), lo que produce una disminución de la secreción hepática de partículas de VLDL, que también se refleja en una reducción de partículas de IDL y LDL²⁷⁷. El ácido nicotínico aumenta la concentración de cHDL y apoA₁, fundamentalmente por estimulación hepática de la producción de esta²⁷⁷. Los efectos del ácido nicotínico en la lipólisis y la movilización de los ácidos grasos en los adipocitos están bien establecidos.

7.6.2. Eficacia en estudios clínicos

El ácido nicotínico tiene múltiples efectos en los lípidos y las lipoproteínas séricas²⁷⁷. Reduce de manera eficaz los TG y el cLDL, lo que indica que tiene efecto en todas las proteínas que contienen apoB. El ácido nicotínico también aumenta las lipoproteínas que contienen

apoA₁, un efecto que se refleja en un aumento del cHDL y apoA₁. Cuando se administra en dosis diarias de 2 g, reduce los TG en un 20-40% y el cLDL en un 15-18%, y aumenta el cHDL en un 15-35%^{257,277,278}. El *Familial Atherosclerosis Treatment Study* (FATS) y el *HDL-Atherosclerosis Treatment Study* (HATS) han descrito un efecto favorable del ácido nicotínico en los parámetros angiográficos²⁷⁹.

Dos grandes estudios clínicos aleatorizados, el AIM-HIGH y el HPS2-THRIVE, que han utilizado, respectivamente, ácido nicotínico de liberación prolongada (LP) frente a placebo además de simvastatina y ácido nicotínico LP/ilaropirant frente a placebo además de simvastatina (y ezetimiba cuando estaba indicado), no han podido demostrar beneficio alguno en las variables CV asociado a estos tratamientos; estos estudios han cuestionado seriamente los beneficios de la niacina en el control lipídico^{251,252}. Además, se produjo un aumento de la frecuencia de efectos adversos graves en los grupos de niacina. La EMA ha suspendido la comercialización de ácido nicotínico/ilaropirant, por lo que esta opción terapéutica ha dejado de estar disponible en Europa.

7.7. Ácidos grasos n-3

7.7.1. Mecanismo de acción

Los ácidos grasos n-3 (EPA y DHA) se usan en dosis farmacológicas para reducir los TG. Los ácidos grasos n-3 (2-4 g/día) modifican la concentración de lípidos y lipoproteínas en el suero, especialmente VLDL. El mecanismo de estos efectos no se conoce bien, aunque puede estar relacionado, al menos en parte, con su habilidad para interactuar con los PPAR y con la disminución de la secreción de apoB.

7.7.2. Eficacia en estudios clínicos

Los ácidos grasos n-3 reducen la concentración de TG, pero sus efectos en otras lipoproteínas son irrelevantes. Es preciso tener una información más detallada sobre sus efectos clínicos que justifiquen la prescripción de ácidos grasos n-3²⁸⁰. Las dosis recomendadas de EPA y DHA totales para disminuir los TG han variado entre los 2 y los 4 g/día. Tres estudios recientes en pacientes con TG elevados tratados con EPA han demostrado una reducción significativa de la concentración sérica de TG de hasta un 45%, dependiente de la dosis²⁸¹⁻²⁸³. La eficacia de los ácidos grasos omega-3 para disminuir los TG séricos también se ha documentado en algunos metanálisis²⁸⁴. Uno de los metanálisis ha incluido a 63.030 participantes de 20 estudios clínicos y ha demostrado la ausencia de efectos generales de los ácidos grasos omega-3 en las variables CV combinadas (riesgo relativo [RR] = 0,96; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,90-1,02; p = 0,24) o la mortalidad total (RR = 0,95; IC95%, 0,86-1,04; p = 0,28). El principal efecto secundario son los trastornos gastrointestinales²⁸⁵. La FDA ha aprobado el uso de ácidos grasos n-3 (producto de prescripción) como coadyuvante a la dieta si los TG son > 5,6 mmol/l (496 mg/dl). A pesar de que un reciente estudio japonés sobre pacientes con hipercolesterolemia ha documentado una reducción del 19% en las variables de ECV²⁸⁶, los resultados no son concluyentes y la eficacia clínica parece depender de efectos no lipídicos^{287,288}. Actualmente hay en curso 2 ECA con placebo —*Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial* (REDUCE-IT) y *Outcomes Study to Assess S-Tatin Residual Risk Reduction with EpaNova in HiGh CV Risk Patients with Hypertriglyceridemia* (STRENGTH)— que van a investigar los potenciales beneficios del EPA en variables de ECV de personas con TG elevados. El estudio REDUCE-IT espera incluir a unos 8.000 participantes y el STRENGTH, unos 13.000.

7.7.3. Seguridad e interacciones

La administración de ácidos grasos n-3 es segura y carece de interacciones clínicamente significativas. Sin embargo, los efectos anti-

Tabla 19

Resumen de la eficacia de las combinaciones farmacológicas en el tratamiento de las dislipemias mixtas

Se puede considerar la combinación de estatinas con fibratos mientras se monitoriza la miopatía, pero se debe evitar la combinación con gemfibrozilo

Si no se puede controlar los TG con estatinas o fibratos, se puede considerar la prescripción de ácidos grasos n-3 para lograr una disminución adicional de los TG; son combinaciones seguras y bien toleradas

TG: triglicéridos.

trombóticos pueden aumentar la propensión al sangrado, sobre todo cuando se administran junto con ácido acetilsalicílico/clopidogrel. Los resultados de un estudio reciente han asociado el riesgo de cáncer de próstata con la ingesta elevada de PUFA n-3 en la dieta²⁸⁹.

8. FÁRMACOS QUE MODIFICAN EL COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD (tabla 20)

La concentración de cHDL baja es un predictor inverso, fuerte e independiente del riesgo de aparición prematura de aterosclerosis⁸³. El aumento del riesgo CV en relación con la baja concentración de cHDL es particularmente drástico en la banda de cHDL de 0,65-1,17 mmol/l (25-45 mg/dl)²⁶⁰. Los resultados de un metanálisis de 4 estudios de intervención que incluían el uso de ecografía intravascular para la evaluación de cambios en el volumen de ateroma coronario han indicado que una elevación de cHDL ≥ 7,5%, junto con una reducción de cLDL hasta alcanzar el objetivo de 2,0 mmol/l (< 80 mg/dl), es el umbral mínimo para conseguir una regresión de la placa²⁹⁰.

Tabla 20

Recomendaciones para cuando se considere el tratamiento farmacológico de bajas concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se puede considerar el tratamiento con estatinas o fibratos, ya que ambos aumentan el cHDL de modo parecido	IIb	B	262,292
La eficacia de los fibratos para aumentar el cHDL puede estar atenuada en pacientes con diabetes tipo 2	IIb	B	261,262

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

Las personas con diabetes tipo 2 o que tienen dislipemia mixta o combinada, estados de insuficiencia renal y hepática o una enfermedad autoinmunitaria suelen presentar concentraciones plasmáticas de cHDL bajas. Además del cHDL bajo, en estas enfermedades hay HTG moderada o intensa. El metabolismo intravascular de lipoproteínas ricas en TG (sobre todo VLDL) está estrechamente relacionado con el de las HDL. La elevación de cHDL inducida por fármacos puede conducir a una reducción del contenido de colesterol tanto en las VLDL como en las LDL. En estas circunstancias, la magnitud de la reducción del colesterol unido a las VLDL (cVLDL) y LDL (cLDL) tiende a ser muy diferente según el mecanismo de acción específico del fármaco en cuestión, así como de su dosis y el fenotipo lipídico basal. Además, el porcentaje de aumento de cHDL después del tratamiento suele ser mayor en los pacientes que tenían los valores basales más bajos.

Las opciones disponibles para aumentar la concentración de cHDL son escasas. La concentración de cHDL puede aumentar hasta un 10% mediante cambios en el estilo de vida (perder peso, practicar ejercicio, dejar de fumar y consumir alcohol moderadamente), pero

muchos pacientes van a necesitar también ayuda farmacológica cuando se busque conseguir un aumento de la concentración de cHDL. No obstante, hasta ahora no ha habido evidencia clara de que el aumento del cHDL ayude realmente a prevenir la ECV. Algunos estudios recientes que han puesto a prueba esta hipótesis —ILLUMINATE (torcetrapib), *Dalcetrapib Outcomes* (dal-OUTCOMES), ACCELERATE (evacetrapib), HPS2-THRIVE (ácido nicotínico más estatina), AIM-HIGH (ácido nicotínico más estatina)— no han podido demostrar ningún efecto beneficioso, aunque la selección de la población en los 2 últimos no era la óptima. El estudio *Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid modification* (REVEAL), actualmente en marcha, que está probando el efecto de un inhibidor de la proteína de transferencia de los ésteres de colesterol (CETP), va a aportar más información sobre este aspecto.

8.1. Estatinas

Las estatinas producen un moderado aumento del cHDL. En un metanálisis²⁹¹ de varios estudios de intervención realizados en pacientes dislipémicos, las elevaciones en la concentración de cHDL variaron con las dosis de las respectivas estatinas; estos aumentos se encontraban típicamente en la franja del 5-10%. Debido a que las estatinas producen una disminución muy pronunciada de las lipoproteínas aterogénicas que contienen apoB, es difícil valorar el punto a partir del cual el efecto en la concentración de cHDL puede contribuir a la reducción general del riesgo CV que se ha observado en los estudios clínicos con estatinas. A pesar de ello, y según datos del estudio TNT²⁹², el aumento de riesgo CV asociado específicamente con la baja concentración de cHDL solo se corrige parcialmente con el tratamiento con estatinas.

8.2. Fibratos

Los fibratos constituyen una clase de fármacos que difieren en su potencial para modular el perfil lipídico aterogénico, disminuyendo la concentración de TG (hasta un 50%) y aumentando simultáneamente la de cHDL (hasta un 10-15% en estudios a corto plazo). No obstante, sus efectos en el cHDL son significativamente menores (~5%) en estudios de intervención a largo plazo llevados a cabo con pacientes con diabetes tipo 2^{261,262}; estas diferencias reflejan variaciones en sus afinidades de unión a los PPAR, especialmente los PPAR- α ²⁹³.

8.3. Ácido nicotínico

El ácido nicotínico aumenta la concentración de cHDL mediante la reducción parcial del catabolismo de las HDL y el aumento de la síntesis de apoA₁ en el hígado. Esto último se considera un aspecto fundamental para las funciones de las HDL²⁶³. Su eficacia en los estudios clínicos y los efectos adversos e interacciones farmacológicas se describen en la sección 7.6.

8.4. Inhibidores de la proteína transportadora de ésteres de colesterol

Hasta la fecha, la aproximación terapéutica más eficaz para elevar el cHDL bajo se ha logrado mediante la inhibición indirecta de la CETP con inhibidores de molécula pequeña, que pueden inducir un aumento del cHDL \geq 100% dependiendo de la dosis. De los 3 inhibidores de CETP desarrollados originalmente (torcetrapib, dalcetrapib y anacetrapib), el torcetrapib se ha retirado debido a un exceso de mortalidad en el estudio ILLUMINATE²⁹⁴. Asimismo, el estudio ACCELERATE sobre evacetrapib en pacientes con SCA que recibían estatinas hubo de interrumpirse prematuramente por futilidad.

Analizando retrospectivamente los resultados, parece ser que los efectos deletéreos del torcetrapib se deben fundamentalmente a toxicidad en otros órganos relacionada con la activación del sistema

renina-angiotensina-aldosterona. Los resultados del estudio sobre dalcetrapib (Dal-OUTCOMES) han demostrado ausencia de efectos en pacientes con SCA. Actualmente están en marcha estudios clínicos en fase III con anacetrapib (REVEAL).

8.5. Perspectivas futuras

Se prevé un desarrollo importante en la investigación de nuevos agentes capaces de aumentar eficazmente la concentración de cHDL y apoA₁ con un efecto beneficioso concomitante en la aterosclerosis y los eventos CV. Entre ellos, los péptidos miméticos de la apoA₁ han despertado gran interés, ya que no solo actúan en la salida del colesterol celular, sino que pueden ejercer gran cantidad de acciones biológicas, como efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores. No obstante, los estudios genéticos que indican que el cHDL bajo no es un factor causal de ECV arrojan dudas sobre las posibilidades de estas opciones terapéuticas.

9. TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA EN DIFERENTES CONTEXTOS CLÍNICOS

9.1. Dislipemias familiares

Las concentraciones plasmáticas de lípidos están determinadas en gran medida por factores genéticos. En su forma más extrema, esto se manifiesta como HF. Se han identificado diversos trastornos lipídicos monogénicos, entre los que la HF es la forma más común y la que tiene más relación con la ECV. Frecuentemente, el patrón hereditario en los pacientes con dislipemia no indica que haya un trastorno importante de un solo gen (monogénico), sino que la dislipemia se debe a la herencia de más de una variante genética lipoproteínica que por sí sola podría tener un efecto menor, pero combinada con otra u otras variantes tiene gran impacto en el CT, los TG o el cHDL. Este patrón hereditario se denomina poligénico²⁹⁶. A menudo se observa que la presencia de concentraciones bajas de cLDL y TG o cHDL elevado se encuentra en varios miembros de una familia.

9.1.1. Hiperlipemia familiar combinada

La hiperlipemia familiar combinada (HFC) es una dislipemia con una prevalencia muy alta (1/100) y es una causa importante de ECV prematura. La HFC se caracteriza por altas concentraciones de cLDL, TG o ambos. El fenotipo varía entre los distintos miembros de una familia. La HFC comparte varias características del fenotipo de la diabetes mellitus tipo 2 y el SMet. La HFC es una enfermedad compleja y el fenotipo está determinado por la interacción de múltiples genes susceptibles y el entorno. Incluso dentro de una misma familia, el fenotipo muestra una gran variabilidad individual e interindividual en cuanto a las concentraciones de lípidos (TG, cLDL, cHDL y apoB). Por este motivo, no se suele establecer un diagnóstico adecuado en la práctica clínica; la combinación de unas concentraciones de apoB > 120 mg/dl y TG > 1,5 mmol/l (133 mg/dl) junto con historia familiar de ECV prematura ayuda a la identificación de personas que probablemente tengan HFC²⁹⁶. Actualmente se están investigando nuevos marcadores genéticos que podrían facilitar el diagnóstico de esta dislipemia genética tan frecuente.

El concepto de HFC también tiene utilidad clínica para calcular el riesgo CV. Confirma la importancia de valorar la historia familiar a la hora de decidir la intensidad del tratamiento de la dislipemia y respalda el concepto de que las altas concentraciones de cLDL son más peligrosas en presencia de HTG. El tratamiento con estatinas reduce el riesgo CV de manera similar en personas con y sin HTG. Dado que el riesgo absoluto suele ser mayor en los pacientes con HTG, este subgrupo podría obtener mayor beneficio del tratamiento hipocolesterolemiante.

9.1.2. Hipercolesterolemia familiar

9.1.2.1. Hipercolesterolemia familiar heterocigótica

La HF es una dislipemia monogénica frecuente que causa ECV prematura debido a la elevación de por vida de la concentración plasmática de cLDL. Si no se trata, los varones y las mujeres con HFHe sufren ECV antes de los 55 y los 60 años respectivamente. No obstante, cuando se diagnostica de forma precoz y se trata adecuadamente, el riesgo de EC se reduce drásticamente; hay estudios que incluso indican que la esperanza de vida en estos casos es normal.

La frecuencia de HFHe en la población se ha estimado en 1/500; no obstante, recientes estudios realizados en poblaciones enteras indican que es mayor y en algunas poblaciones puede llegar a una frecuencia de 1/137²⁹⁷. Usando extrapolaciones a partir de los datos disponibles, se calcula que la frecuencia de HFHe está entre 1/200 y 1/250, lo que significa que el número total de casos en el mundo se encuentra entre 14 y 34 millones^{121,298}. Se identifica y se trata adecuadamente solo a una pequeña fracción de estas personas. El riesgo de ECV en los pacientes con HFHe definida o probable está aumentado al menos 10 veces.

Tabla 21
Criterios diagnósticos de la *Dutch Lipid Clinic Network* para la hipercolesterolemia familiar³⁰¹

Criterios	Puntos
1. Historia familiar	
Familiar de primer grado con enfermedad coronaria o vascular conocida (varones, < 55 años; mujeres, < 60 años), o	1
Familiar de primer grado con cLDL conocido por encima del percentil 95	
Familiar de primer grado con xantoma tendinoso y/o arco corneal, o	2
Niños menores de 18 años con cLDL por encima del percentil 95 (véase la sección 9.1.2.3)	
2. Historia clínica	
Paciente con enfermedad coronaria prematura (varones, < 55 años; mujeres, < 60 años)	2
Paciente con enfermedad vascular cerebral o periférica prematura (varones, < 55 años; mujeres, < 60 años)	1
3. Exploración física*	
Xantoma tendinoso	6
Arco corneal antes de los 45 años	4
4. Concentración de cLDL	
cLDL \geq 8,5 mmol/l (325 mg/dl)	8
cLDL 6,5-8,4 mmol/l (251-325 mg/dl)	5
cLDL 5,0-6,4 mmol/l (191-250 mg/dl)	3
cLDL 4,0-4,9 mmol/l (155-190 mg/dl)	1
5. Análisis de ADN	
Mutación funcional en los genes <i>LDLR</i> , <i>apoB</i> o <i>PCSK9</i>	8
Escoja solo una puntuación por grupo, la máxima aplicable	
Diagnóstico (el diagnóstico se basa en el número total de puntos obtenidos)	
Un diagnóstico de «clara» HF requiere > 8 puntos	
Un diagnóstico de «probable» HF requiere 6-8 puntos	
Un diagnóstico de «posible» HF requiere 3-5 puntos	

HF: hipercolesterolemia familiar; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina kexina 9.

*Excluyentes entre sí (es decir, máximo de 6 puntos si ambos están presentes).

La HF es una enfermedad monogénica causada por mutaciones con pérdida de función en los genes *LDLR* o *apoB* o por una mutación con ganancia de función en el gen *PCSK9*; el 95% de la HF está causado por mutaciones en *LDLR*. Se han identificado más de 1.000 mutaciones diferentes en *LDLR* causantes de HF. Las diferentes mutaciones producen una función reducida o una pérdida total de la función. La pérdida total de la función del receptor se acompaña de una forma más grave de la enfermedad. Un 4-5% de la HF está causado por mutaciones en *apoB* que producen una disminución de su unión al *LDLR* y el 1% aproximadamente de la HF está causado por mutaciones en *PCSK9* que producen un aumento del catabolismo del *LDLR*.

En la mayoría de los casos, el diagnóstico de HF se basa en características clínicas. Se han desarrollado diversos criterios para el diagnóstico. En la tabla 21 se muestran los criterios más comúnmente utilizados de la *Dutch Lipid Clinic Network* (DLCN). Otros criterios son los del registro de Simon Broome o los propuestos por la OMS^{299,300}.

El diagnóstico clínico de la HFHe se basa en la historia familiar de hipercolesterolemia o ECV prematura y la historia clínica del paciente en cuanto a ECV y signos clínicos. El diagnóstico puede verificarse por la demostración de mutaciones causales en los 3 genes patógenos. No obstante, en la mayoría de los estudios la frecuencia de mutaciones detectables en pacientes con HFHe definida clínicamente o probable solo es de un 60-70%, lo que indica que una proporción considerable de los pacientes con HF tienen una causa poligénica o la enfermedad está causada por otros genes aún por identificar.

Prueba genética y cribado en cascada. Se debe identificar a los probandos (casos índice) según los siguientes criterios:

- Colesterol plasmático \geq 8 mmol/l (310 mg/dl) en un adulto o familiar adulto (o > percentil 95 por edad y sexo en su país).
- ECV prematura del paciente o un familiar.
- Xantomas tendinosos en el paciente o un familiar.
- O muerte súbita de origen cardíaco prematura de un familiar.

La manera más eficaz de identificar casos nuevos es el cribado en cascada de los familiares del caso índice conocido. Debería realizarlo un clínico especializado en lípidos con ayuda de enfermeras y médicos entrenados. En la mayoría de familias, se puede identificar los casos índice a partir del análisis del CT o el cLDL. Sin embargo, cuando se conoce la mutación causal, es recomendable realizar pruebas genéticas, ya que los pacientes afectados pueden tener un CT que esté por debajo de los criterios clínicos de diagnóstico.

El tratamiento hipocolesterolemiante se debe iniciar lo antes posible después del diagnóstico. Para mejorar la evaluación del riesgo, se recomienda usar pruebas de imagen que permitan la detección de aterosclerosis asintomática. El concepto de carga de colesterol acumulado ilustra la importancia del tratamiento precoz (en el caso de los niños, véase más adelante). Se debe iniciar el tratamiento con estatinas de alta intensidad, en la mayoría de los casos combinadas con ezetimiba. Los objetivos de cLDL son < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) o < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) cuando haya ECV.

Recientemente se han registrado los anticuerpos anti-PCSK9 para su uso en pacientes con HF. Estos fármacos reducen muy eficazmente la concentración de cLDL hasta en un 60% adicional al efecto de las estatinas. Los ECA todavía no han publicado los resultados clínicos, por lo que la utilización de estos fármacos debe ser restringida. Se debe considerar el uso de inhibidores de la PCSK9 para pacientes con HF que tengan un riesgo muy elevado debido a la presencia de ECV, historia familiar de ECV a edad muy temprana o concentración de cLDL muy por encima del objetivo incluso cuando reciben un tratamiento óptimo. Los inhibidores de la PCSK9 también deben considerarse para pacientes con HFHe que no toleren las estatinas y pacientes con HF y Lp(a) elevada.

En la tabla 22 se resumen las recomendaciones sobre la detección y el tratamiento de los pacientes con HFHe.

Tabla 22

Recomendaciones sobre la detección y el tratamiento de los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda sospechar HF en pacientes que tengan enfermedad coronaria antes de los 55 años (varones) o antes de los 60 (mujeres), personas con un familiar que haya tenido ECV prematura mortal o no mortal, quienes tengan familiares con xantomas tendinosos y pacientes con cLDL muy aumentado (adultos, > 5 mmol/l [190 mg/dl]; niños, > 4 mmol/l [150 mg/dl])	I	C
Se recomienda confirmar el diagnóstico con criterios clínicos y, cuando esté disponible, análisis de ADN	I	C
Se recomienda realizar un cribado familiar en cascada cuando se diagnostique un caso índice de HF	I	C
Se recomienda tratar a los pacientes con HF con dosis altas de estatinas, a menudo combinadas con ezetimiba	I	C
Se debe considerar el logro de objetivos terapéuticos de cLDL < 2,6 mmol/l (100 mg/dl), y en presencia de ECV, < 1,8 mmol/l (70 mg/dl). Cuando no se pueda alcanzar estos objetivos, se debe considerar la reducción máxima de cLDL usando las combinaciones farmacológicas adecuadas	IIa	C
Se debe considerar el tratamiento con un inhibidor de la PCSK9 para pacientes con HF que tengan ECV u otros factores que los pongan en muy alto riesgo de enfermedad coronaria, como la presencia de otros factores de riesgo CV, historia familiar, Lp(a) elevada o intolerancia a las estatinas	IIa	C
Para los niños, se recomienda realizar las pruebas desde los 5 años o antes cuando se sospeche HF homocigótica	I	C
Se debe educar a los niños con HF para que adopten una dieta adecuada y tratarlos con estatinas desde los 8-10 años. Los objetivos del tratamiento deben ser cLDL < 3,5 mmol/l (135 mg/dl) a edades > 10 años	IIa	C

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; HF: hipercolesterolemia familiar; Lp(a): lipoproteína (a); PCSK9: proteína convertasa subtilisina kexina 9.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

9.1.2.2. Hipercolesterolemia familiar homocigótica

La HFHo es una enfermedad rara que pone en peligro la vida. La presentación clínica se caracteriza por xantomas extensos, ECV extremadamente prematura y progresiva y CT > 13 mmol/l (500 mg/dl). La mayoría de los pacientes sufren cardiopatía isquémica y estenosis aórtica antes de los 20 años y la muerte se produce antes de los 30. Se calcula que la frecuencia de HFHo es de 1/160.000-1/300.000. Es esencial la identificación precoz de los niños afectados para derivarlos inmediatamente a una clínica especializada. Se debe tratar a los pacientes con los fármacos hipocolesterolemiantes disponibles y, cuando sea posible, con aféresis de lipoproteínas. Se puede consultar el artículo de consenso de la EAS sobre HFHo³⁰² para una descripción más detallada de la enfermedad, así como el papel de los inhibidores de la PCSK9 y el inhibidor de la proteína microsomal de transferencia (MTP) lomitapida.

9.1.2.3. Hipercolesterolemia familiar en niños

El diagnóstico de HF en los niños se basa en criterios fenotípicos, como cLDL elevado junto con historia familiar de cLDL alto, ECV prematura o pruebas genéticas positivas³⁰³. Las pruebas durante la infancia son óptimas para diferenciar la HF de la no familiar mediante el cLDL. Una concentración de cLDL \geq 5 mmol/l (190 mg/dl) indica probable HF. En niños con historia familiar de colesterol alto o ECV prematura, el valor de corte puede ser \geq 4,0 mmol/l (160 mg/dl). Si uno de los progenitores tiene un defecto genético identificado, el umbral diagnóstico para el niño es \geq 3,5 mmol/l (130 mg/dl).

Aunque no hay ECA con placebo en niños, los estudios observacionales indican que el tratamiento precoz reduce la carga de cLDL, mejora la función endotelial, atenúa sustancialmente el desarrollo de aterosclerosis y disminuye los eventos coronarios³⁰³. El tratamiento de los niños con HF incluye un estilo de vida saludable y la prescripción de estatinas. Deben adoptar una dieta cardiosaludable lo antes posible y se tiene que considerar el tratamiento con estatinas desde los 8-10 años. El tratamiento con estatinas se debe iniciar con una dosis baja e ir aumentándola progresivamente hasta alcanzar los objetivos. El objetivo de cLDL para los niños mayores de 10 años es < 3,5 mmol/l (135 mg/dl) y a edades más precoces se tiene que conseguir, como mínimo, una reducción del cLDL del 50%.

9.1.3. Disbetalipoproteinemia familiar

La disbetalipoproteinemia familiar (es decir, hiperlipoproteinemia de tipo III; enfermedad de partículas residuales) es rara y generalmente se hereda como un trastorno autosómico recesivo con penetrancia variable. Es rara en mujeres antes de la menopausia. En la mayoría de los casos hay homocigosis para la isoforma E2 de la apoE. La apoE es importante para el aclaramiento hepático de quilomicrones residuales e IDL. La apoE2 se liga menos rápidamente que la apoE3 o la apoE4 a los receptores hepáticos. No obstante, en ausencia de otras causas de dislipemia concomitantes, la homocigosis de la apoE2 no suele ser la causa del síndrome de disbetalipoproteinemia familiar. Este síndrome suele desarrollarse en presencia de dislipemia asociada a HTG, diabetes mellitus, obesidad o hipotiroidismo.

La disbetalipoproteinemia familiar causa un síndrome clínico característico en el que tanto el CT como los TG están elevados antes del tratamiento, normalmente unos 7-10 mmol/l. En los casos graves, los pacientes sufren xantomas tuberoeruptivos, sobre todo en codos y rodillas, y xantomas palmares en los pliegues cutáneos de las manos y muñecas. El riesgo de ECV es muy alto y la aterosclerosis acelerada de las arterias femoral y tibial también tiene una gran prevalencia. La detección de homocigosis de apoE2 en un paciente dislipémico es una prueba diagnóstica; la mayoría de los laboratorios clínicos disponen de técnicas para el análisis de las isoformas de apoE. En pacientes mayores con xantomas parecidos a los de la disbetalipoproteinemia familiar que no son homocigotos para apoE2, se debe buscar una paraproteína. El tratamiento de la disbetalipoproteinemia familiar tiene que realizarse en una clínica especializada. La mayoría de los casos responden bien al tratamiento con una estatina o, si se caracteriza fundamentalmente por TG elevados, un fibrato; a menudo es necesario combinar una estatina con un fibrato.

9.1.4. Causas genéticas de la hipertrigliceridemia

La etiología genética de la HTG es muy compleja y se producen efectos que pueden derivarse de variantes genéticas frecuentes o raras^{67,304}. La elevación moderada de la concentración de TG (2,0-10,0 mmol/l) está causada por el efecto de múltiples genes que tienen influencia tanto en la producción como en la eliminación de VLDL. En la prevención de la ECV, se debe tener en cuenta la elevación poligénica de TG moderada. La HTG monogénica grave causa pancreatitis y depósitos lipídicos. Hasta ahora se han identificado mutaciones en 6 genes (*LPL*, *apoC2*, *apoA5*, *LMF1*, *GPIHBP1* y *GPD1*) con efecto monogénico que producen un aumento importante de los TG séricos debido a un fallo en las vías de eliminación de quilomicrones. Estas mutaciones se heredan como un rasgo autosómico recesivo y son raras. La profunda alteración del catabolismo de los quilomicrones y VLDL produce quilomicronemia y concentraciones de TG > 11,2 mmol/l (1.000 mg/dl) que dan lugar a un suero con apariencia turbia y lechosa. La HTG grave se observa en pacientes homocigotos o heterocigotos compuestos que tienen mutaciones del gen de la lipoproteína lipasa (*LPL*) y otros genes involucrados en el catabolismo de las lipoproteínas ricas en TG. Recientemente se ha desarrollado y puesto a

prueba en estudios clínicos una aproximación basada en la terapia génica para el tratamiento de la deficiencia de LPD³⁰⁵; en 2013 la EMA aprobó el alipogén tiparovec. Una mutación de ganancia de función en *apoC3* que cause aumento de la concentración de apoC3 también puede causar una HTG grave por inhibición de la actividad de *LPL*; en cambio, las mutaciones de pérdida de función se asocian a un perfil lipídico favorable y bajas concentraciones de TG³⁰⁶. Todas estas observaciones apuntan a la apoC3 como una posible diana terapéutica novedosa. En resumen, el desarrollo de nuevas estrategias plantea la necesidad de tener presente esta enfermedad rara y ser capaces de detectarla en los pacientes.

9.1.4.1. Medidas para prevenir la pancreatitis aguda en la hipertrigliceridemia grave

El riesgo de pancreatitis es clínicamente significativo cuando los TG exceden los 10 mmol/l (880 mg/dl); en estos casos, es obligatorio tomar medidas para prevenir la pancreatitis aguda. Es importante señalar que la HTG causa cerca del 10% de todos los casos de pancreatitis y que los pacientes pueden contraerla incluso cuando la concentración de TG es de 5-10 mmol/l (440-880 mg/dl). Los datos de un reciente estudio prospectivo de cohortes (n = 33.346) han documentado que el riesgo de pancreatitis aguda aumenta significativamente a lo largo de los cuartiles de TG séricos, lo que subraya el hecho de que no se ha reconocido suficientemente la importancia de los TG séricos como factor de riesgo³⁰⁷. Cualquier factor que aumente la producción de VLDL puede agravar el riesgo de pancreatitis; el consumo de alcohol es el factor que contribuye a ello más frecuentemente. Es necesario ingresar a los pacientes que estén sintomáticos y dar estrecho seguimiento a los TG séricos del paciente. Son imprescindibles la restricción del aporte calórico y del contenido de grasa de la dieta (se recomienda un 10-15%) y la abstinencia de alcohol. Se debe iniciar un tratamiento con fibrato (fenofibrato) con ácidos grasos n-3 (2-4 g/día) como tratamiento coadyuvante o ácido nicotínico. En casos graves se puede considerar también la prescripción de lomitapida⁶⁷. Para los pacientes diabéticos, es preciso iniciar el tratamiento con insulina hasta conseguir un buen control glucémico. En general, se produce una fuerte disminución de los valores de TG en los primeros 2-5 días. En un contexto agudo, la plasmáferesis puede reducir rápidamente la concentración de TG³⁰⁸.

9.1.5. Otros trastornos genéticos del metabolismo de las lipoproteínas (tabla 23)

Algunos pacientes presentan valores de cLDL o cHDL extremadamente bajos. La hipolipemia genética más frecuente es la hipobetalipoproteinemia, que sigue un patrón de herencia dominante y suele deberse a truncamiento de la apoB. El cLDL sérico se encuentra nor-

malmente entre 0,5 y 1,5 mmol/l (20-60 mg/dl). En general, no tiene ningún significado médico. La abetalipoproteinemia se caracteriza por una deficiencia más profunda de la apoB, acompañada de esteatosis y trastornos neurológicos u otras complicaciones que requieren tratamiento especializado. En la enfermedad de Tangier (analfalipoproteinemia), el cHDL es prácticamente indetectable; en el síndrome de deficiencia de lecitina transferasa de colesterol (LCAT) la concentración de cHDL es muy baja. Estas 2 afecciones tienen relación con síndromes distintivos y requieren estudio por especialistas. En pacientes con deficiencia de CETP se detectan concentraciones de cHDL muy altas. En su forma heterocigótica se observan típicamente valores de 2,0-2,4 mmol/l (80-90 mg/dl), mientras que en su forma homocigótica pueden ser ≥ 5 mmol/l (200 mg/dl). Esto no se asocia a enfermedad aterosclerótica y puede acompañarse de una reducción del riesgo.

La deficiencia de lipasa lisosomal ácida (LAL) o la enfermedad por depósito de ésteres de colesterol (en niños que tienen la enfermedad de Wolman) es una causa rara de aumento de cLDL y disminución de cHDL que sigue un patrón de herencia recesiva y se acompaña de hepatomegalia y hepatoesteatosis microvesicular. El tratamiento con estatinas disminuye el cLDL y puede prevenir la aparición de ECV en estos pacientes, pero no detiene la progresión del daño hepático. El tratamiento de sustitución enzimática con sebelipasa alfa podría ofrecer una solución terapéutica en un futuro próximo³⁰⁹.

9.2. Niños

Solo los niños que tienen HF son candidatos a recibir tratamiento hipolipemiente. En los otros casos de dislipemia infantil, el tratamiento clínico debe centrarse en la dieta y el tratamiento de los trastornos metabólicos subyacentes. Se debe tratar a los pacientes con HFHo con fármacos hipolipemiantes lo antes posible, igual que a los pacientes con HFHe y cLDL extremadamente alto, es decir ≥ 400 mg/dl ($\sim 10,3$ mmol/l)³¹⁰. En caso de HFHe, el tratamiento con estatinas no está indicado hasta alcanzar los 8-10 años de edad. Hay evidencias a partir de determinaciones ecocardiográficas de carótida que indican que se puede detectar un aumento del GIMc de los niños con HFHe (comparado con el de sus hermanos que no han heredado el síndrome) desde los 6 años de edad y que la progresión del aumento del GIMc puede mejorarse con el tratamiento con estatinas o aféresis³¹¹. No obstante, la edad exacta a la que se debe iniciar el tratamiento con estatinas depende del juicio clínico.

9.3. Mujeres

Entre los distintos estudios que han evaluado el tratamiento hipolipemiente en la prevención primaria y secundaria de las ECV, hay muy pocos que hayan incluido a mujeres (normalmente en un

Tabla 23
Trastornos genéticos del metabolismo de las lipoproteínas

Trastorno	Prevalencia	Genes	Efecto en las lipoproteínas
HFHe	1/200-250	<i>LDLR, APOB, PCSK9</i>	↑ cLDL
HFHo	1/160.000-320.000	<i>LDLR, APOB, PCSK9</i>	↑↑ cLDL
HFC	1/100-200	<i>USF1</i> + genes modificadores	↑ cLDL, ↑ cVLDL, ↑ apoB
Disbetalipoproteinemia familiar	1/5.000	<i>APOE</i>	↑↑ IDL y residuos de quilomicrones (βVLDL)
Deficiencia familiar de lipoproteinlipasa	1/10 ⁶	<i>LPL, APO C2</i>	↑↑ quilomicrones y cVLDL
Enfermedad de Tangier (analfalipoproteinemia)	1/10 ⁶	<i>ABCA 1</i>	↓↓ cHDL
Deficiencia familiar de LCAT	1/10 ⁶	<i>LCAT</i>	↓ cHDL

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HFC: hiperlipemia familiar combinada; HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigótica; HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigótica; IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; LCAT: lecitina transferasa; VLDL: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad.

número pequeño) y los resultados no se han analizado separadamente por sexos³¹². No obstante, el metanálisis de la CTT más reciente indica que el beneficio total es similar en varones y mujeres⁶⁵.

9.3.1. Prevención primaria

El beneficio de las estatinas en prevención primaria para las mujeres está menos establecido que para los varones. Esto puede deberse a un perfil de riesgo basal menor y a que las mujeres están infrarrepresentadas en los estudios clínicos, e indica la necesidad de incluir un número equilibrado de pacientes de cada sexo con la suficiente representatividad para que se pueda detectar moderados efectos absolutos del tratamiento en futuros estudios.

El análisis Cochrane de 2013 ha demostrado reducciones en mortalidad por cualquier causa, eventos vasculares y tasa de revascularizaciones de los pacientes que tomaban estatinas en prevención primaria. Los efectos en las mujeres fueron parecidos a los de los varones²⁰⁰. En mujeres posmenopáusicas, la rotura de placa fue una causa más frecuente de SCA que la erosión de la placa y se correlacionaba con la concentración del CT³¹³.

Un metanálisis reciente de los estudios clínicos con estatinas de la base de datos de CTT ha comparado los efectos del tratamiento con estatinas entre varones y mujeres⁶⁵. No se han detectado diferencias significativas debidas al sexo en la reducción proporcional (riesgo relativo) de eventos coronarios mayores, revascularizaciones y ACV. La disminución de la mortalidad por cualquier causa se ha observado tanto en varones como en mujeres, lo que demuestra que el tratamiento con estatinas tiene una eficacia parecida en ambos sexos. Se ha producido una disminución significativa de los eventos vasculares en prevención primaria de varones y mujeres.

Por lo tanto, se debe considerar el tratamiento con estatinas en la prevención primaria para mujeres con riesgo CV alto con las mismas indicaciones que para varones.

9.3.2. Prevención secundaria

Hay más datos disponibles sobre prevención secundaria en mujeres procedentes de grandes ECA. Los resultados de estos estudios concuerdan en mostrar que el tratamiento hipolipemiente reduce significativamente los eventos CV en estos pacientes, aunque no se ha podido demostrar una reducción en el riesgo total de mortalidad. El metanálisis de Walsh et al.³¹⁴ ha documentado una reducción del 26% de la mortalidad CV, el 29% de los IM y el 20% del total de eventos de ECV, en una cohorte de 8.272 mujeres con ECV previa tratadas fundamentalmente con estatinas. El metanálisis de CTT también indica que el beneficio total es similar para ambos sexos⁶⁵. Por lo tanto, la prevención secundaria de eventos CV en mujeres debe incluir sistemáticamente un régimen hipolipemiente basado en estatinas, con recomendaciones y objetivos similares a los aplicados a los varones.

9.3.3. Fármacos hipolipemientes distintos de las estatinas

Hasta hace muy poco no había evidencia definitiva sobre los efectos cardioprotectores de los fármacos hipolipemientes distintos de las estatinas. El estudio IMPROVE-IT⁶³ ha incluido a pacientes de edad ≥ 50 años que habían estado hospitalizados por un SCA alguna vez en los 10 años previos (el 24% mujeres). Se comparó la combinación de simvastatina-ezetimiba con la simvastatina en monoterapia. La tasa de la variable combinada de muerte por causa CV, IM o ACV fue significativamente menor, en 1,8 puntos porcentuales, en el grupo de tratamiento combinado, y el beneficio con simvastatina-ezetimiba también se observó en mujeres⁶³.

El estudio sobre lípidos ACCORD ha demostrado una reducción menor de los eventos primarios con el tratamiento combinado en las mujeres, pero el reciente análisis del estudio FIELD indica que la

reducción es similar en mujeres y varones³¹⁵. Se puede usar ezetimiba o fibratos, solos o combinados con estatinas, dependiendo del tipo de dislipemia y el perfil de los efectos adversos. Datos recientes sobre los inhibidores de la PCSK9 indican una eficacia similar en cuanto a la reducción del cLDL en mujeres y varones^{115,116}.

9.3.4. Tratamiento hormonal

No parece que los anticonceptivos orales de tercera generación, consistentes en dosis bajas de estrógenos-progestina que se utilizan actualmente, aumenten los eventos coronarios adversos³¹⁶; por lo tanto, pueden utilizarse en mujeres que tengan una concentración aceptable de CT después de una evaluación basal del perfil lipídico. En cambio, se debe recomendar medidas anticonceptivas alternativas a las mujeres con hipercolesterolemia (cLDL > 4 mmol/l [160 mg/dl]) o múltiples factores de riesgo, así como aquellas con alto riesgo de eventos trombóticos³¹⁷. No se ha demostrado que el tratamiento de sustitución hormonal a base de estrógenos, aunque tiene algunos efectos beneficiosos en el perfil lipídico, reduzca el riesgo CV y no puede recomendarse para la prevención de la ECV en mujeres³¹⁸. No se debe prescribir ningún fármaco hipolipemiente durante la gestación y el periodo de lactancia, ya que no hay datos sobre los posibles efectos adversos. No obstante, se puede considerar el uso de fijadores de ácidos biliares.

En el cuadro 10 se enumeran las principales medidas que se debe tomar para el control de la dislipemia en mujeres.

Cuadro 10

Tratamiento de la dislipemia en mujeres

Se recomienda el tratamiento con estatinas para la prevención primaria de la enfermedad coronaria en mujeres con riesgo alto^{64,65}

Se recomienda el tratamiento con estatinas para la prevención secundaria en mujeres con las mismas indicaciones y objetivos que para los varones^{64,65}

No se debe prescribir fármacos hipolipemientes cuando se pretenda gestar, durante la gestación o en la lactancia. No obstante, se puede considerar el uso de fijadores de ácidos biliares (ya que no se absorben)

9.4. Ancianos

La proporción de ancianos en la población está aumentando y, como consecuencia, más del 80% de las personas que mueren por ECV tienen más de 65 años. El número de pacientes con IM mayores de 85 años también se ha multiplicado³¹⁹. Los cuidados coronarios de los mayores han mejorado y, como resultado, el pronóstico tras un primer IM es mejor actualmente³²⁰. Es importante dirigir las medidas de reducción de riesgo a la población de más edad, ya que la ECV o la aterosclerosis subclínica son frecuentes en este grupo de edad y la dislipemia es muy común.

Los resultados de un metanálisis sobre colesterol plasmático y mortalidad vascular indican que el CT elevado es un importante factor de riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica en todas las edades, aunque esta asociación está atenuada en ancianos; la disminución del CT en 1 mmol/l (38,7 mg/dl) se asocia a una reducción de casi la mitad (*hazard ratio* [HR] = 0,44) de la mortalidad por cardiopatía isquémica en el grupo de edad de 40-49 años, comparado con el de 80-89 años (HR = 0,85)^{321,322}. No obstante, aunque se produce una reducción del riesgo relativo entre las personas de más edad, el aumento de la frecuencia de cardiopatía isquémica significa que el número absoluto de casos asociados al colesterol también es mayor en este grupo. Se dispone de poca evidencia sobre el efecto del tratamiento en los pacientes de edad > 80 -85 años, por lo que es el juicio médico lo que debe guiar las decisiones terapéuticas en cada caso.

9.4.1. Prevención primaria

La estrategia óptima para prevenir la ECV en las personas mayores es la promoción de un estilo de vida saludable y la reducción de los factores de riesgo a edades tempranas. Varios estudios han demostrado que un estilo de vida saludable desde edades tempranas previene la ECV durante la vejez y reduce el riesgo de ECV a lo largo de la vida^{53,323-325}. Las medidas de prevención incluyen evitar el consumo de tabaco, controlar la presión arterial, mantener hábitos dietéticos saludables, practicar ejercicio regularmente y controlar el peso. No hay estudios de prevención primaria que se hayan dirigido específicamente a las personas de más edad³²⁶. Los datos disponibles se basan en análisis de subgrupos a partir de estudios controlados. En un metaanálisis reciente se incluyó a participantes mayores de 65 años (n = 24.674) de 8 estudios³²⁷. El tratamiento con estatinas ha reducido los IM (RR = 0,61) y los ACV (RR = 0,76). La reducción de la mortalidad por cualquier causa no ha sido significativa (RR = 0,94). En el estudio AFCAPS-TEXCAP, la reducción del riesgo fue similar en las personas que estaban por encima y por debajo de la mediana de edad (57 años los varones y 62 años las mujeres)³²⁸. En el estudio JUPITER, un análisis *post-hoc* de personas de más y menos de 70 años mostró que la reducción relativa del riesgo de la variable combinada de ECV fue similar en los 2 grupos de edad. El número de pacientes que es necesario tratar durante 4 años para prevenir 1 evento mayor fue 24 en el grupo de más edad y 36 en el de menos³²⁹.

9.4.2. Prevención secundaria

Al igual que en la prevención primaria, hay muy pocos estudios sobre prevención secundaria dirigidos específicamente a los ancianos. El estudio PROSPER ha incluido a pacientes de 70-82 años con ECV o alto riesgo de ECV³³⁰. Se trató a los pacientes con pravastatina 40 mg/día o placebo. La reducción relativa del riesgo de una variable de ECV combinada fue del 15%; no se observó reducción de los ACV. En el estudio SAGE se incluyó a 893 pacientes de 65-83 años con EC estable para recibir tratamiento con atorvastatina 80 mg o pravastatina 40 mg³³¹. En el grupo de atorvastatina hubo menos mortalidad por cualquier causa (HR = 0,33) y una tendencia no significativa a tener menos eventos coronarios mayores.

Se han realizado análisis de subgrupos en diversos estudios clínicos aleatorizados. En el estudio 4S, los pacientes mayores de 65 años tuvieron una reducción relativa del riesgo parecida a la de los más jóvenes³³². En el estudio HPS, se aleatorizó a 20.536 personas a recibir simvastatina o placebo. A los 5 años, la reducción relativa del riesgo de muerte coronaria era del 18% y la de eventos coronarios, del 25%. Esta reducción fue similar en los grupos de edades < 65, 65-70 y > 70 años³³³. Se han obtenido resultados parecidos a partir de los análisis de subgrupos del estudio LIPID³³⁴, CARE³³⁵ y TNT³³⁶. Según los datos del estudio LIPID, los autores calcularon que, por cada 1.000 personas tratadas, se puede prevenir 45 muertes y 47 eventos coronarios mayores en el grupo de más edad a lo largo de 6 años; en cambio, en los más jóvenes solo se puede prevenir 22 muertes y 32 eventos coronarios mayores por cada 1.000 personas tratadas en ese mismo lapso.

En un metaanálisis de CTT, los cocientes de frecuencia de efectos de las estatinas en los eventos vasculares mayores fueron 0,78, 0,78 y 0,84 en los grupos < 65, 65-75 y > 75 años respectivamente⁶⁴. Los resultados de un registro sueco de IM han demostrado que el tratamiento con estatinas se asocia a menor mortalidad CV entre los pacientes muy ancianos, sin que se produzca un aumento (es importante subrayarlo) del riesgo de cáncer³³⁷.

9.4.3. Efectos adversos, interacciones y adherencia

El tema de la seguridad y los efectos adversos en los pacientes mayores preocupa especialmente debido a que suelen tener más carga de comorbilidades, toman múltiples medicaciones y presentan

alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Las interacciones farmacológicas con las estatinas pueden ser un problema, sobre todo por su potencial para incrementar los efectos secundarios musculares asociados a las estatinas, como la mialgia sin elevación de CK, la miopatía con elevación de CK y la más rara pero grave rhabdomiolisis. El tratamiento con estatinas debe iniciarse con una dosificación baja para evitar los efectos secundarios adversos e ir aumentándola gradualmente hasta conseguir una concentración de cLDL óptima.

La prescripción de medicación hipolipemiente y la adherencia al tratamiento son menos probables en un paciente anciano que en uno de mediana edad o joven. Las principales razones para la falta de adherencia son el coste del medicamento, sus efectos adversos, los eventos coronarios que ocurren a pesar del tratamiento hipolipemiente y la percepción errónea de que el fármaco no tiene un efecto beneficioso. Se puede aumentar la adherencia al tratamiento haciendo que el paciente comprenda mejor el riesgo CV, el régimen terapéutico y los potenciales efectos beneficiosos derivados de mantener el tratamiento con estatinas.

En la tabla 24 se enumeran las recomendaciones sobre el tratamiento de la dislipemia para ancianos.

Tabla 24

Recomendaciones sobre el tratamiento de la dislipemia en ancianos

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda el tratamiento con estatinas para adultos mayores con ECV establecida igual que para los más jóvenes	I	A	334,337
Debido a que los ancianos suelen tener comorbilidades y una farmacocinética alterada, se debe iniciar el tratamiento hipolipemiente a una dosis baja e ir aumentándola con precaución hasta alcanzar los objetivos de concentración lipídica, que son los mismos que para las personas jóvenes	Ila	C	
Se debe considerar el tratamiento con estatinas para los ancianos que no tienen ECV cuando haya hipertensión, tabaquismo, diabetes y dislipemia	Ila	B	62,64, 65

ECV: enfermedad cardiovascular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

9.5. Diabetes y síndrome metabólico

La diabetes es la enfermedad que se está expandiendo más rápidamente por todo el mundo; se calcula que el número de personas diabéticas va a aumentar desde los ~350 millones actuales hasta los 550 millones en 2030³³⁸. A pesar de los beneficios en las estrategias de control dirigidas a reducir los factores de riesgo CV, la ECV sigue siendo la principal causa de la morbilidad de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Se calcula que los años de vida perdidos para una persona de 50 años con diabetes está en torno a 6, y que un ~58% de esta diferencia se debe a un exceso de enfermedad vascular³³⁹. La diabetes es en sí misma un factor independiente de riesgo de ECV y se asocia a un riesgo de ECV aumentado más pronunciadamente en las mujeres. Aunque la diferencia en el riesgo CV de diabéticos y no diabéticos se ha estrechado notablemente en las últimas décadas, hay fuerte asociación entre la diabetes y la enfermedad vascular^{340,341}. Datos recientes indican que la diabetes puede, por sí sola, doblar el riesgo CV, aunque esto puede variar dependiendo de la población³⁴². Es importante tener presente que las personas con diabetes y EC tienen un riesgo de futuros eventos CV significativamente mayor. La DM2 suele coexistir con hipertensión, dislipemia y obesidad abdominal, lo que agrava aún más el riesgo, que alcanza su nivel más alto en pacientes con DM2 y características de SMet^{343,344}. Además, la diabetes implica un exceso de riesgo de muerte tras un

SCA a pesar de los tratamientos actuales, lo que pone de relieve el mal pronóstico de los pacientes coronarios con DM2 y la necesidad de un enfoque terapéutico intensivo³⁴⁵.

Las condiciones que predisponen a la diabetes son incluso más frecuentes; es lo que se conoce como SMet. El término SMet se refiere a la tendencia de ciertos factores cardiometabólicos de riesgo a agruparse: obesidad central, TG séricos elevados, cHDL reducido, intolerancia a la glucosa e hipertensión^{346,347}. Los sistemas de clasificación del riesgo que establecen dicotomías para estas variables pueden estimar una parte del riesgo asociado; una estrategia práctica podría ser que, cuando se identifique uno de los componentes, se inicie la búsqueda sistemática del resto.

El SMet permite identificar a personas con un riesgo CV más alto que la población general. Los datos de metanálisis recientes indican que las personas con SMet tienen un riesgo CV 2 veces mayor y un riesgo de mortalidad por cualquier causa 1,5 veces mayor³⁴⁸. La cuestión de cómo identificar el riesgo adicional, además de los factores de riesgo tradicionales, es motivo de debate. Observar un perímetro abdominal excesivo junto con TG elevados puede ser un método sencillo y económico para diferenciar a los pacientes con SMet y riesgo CV alto en la evaluación del riesgo total¹⁸⁰.

9.5.1. Características específicas de la dislipemia en la diabetes resistente a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2 (tabla 25)

La dislipemia diabética consiste en una serie de alteraciones de los lípidos y las lipoproteínas cuyo metabolismo está interrelacionado. El aumento de la concentración de partículas grandes de VLDL en la DM2 inicia una secuencia de eventos que genera residuos aterogénicos, partículas pequeñas y densas de LDL y partículas pequeñas y densas de HDL ricas en TG³⁴⁹. Estas alteraciones no aparecen de manera aislada, sino que guardan una estrecha relación metabólica entre ellas. Tanto las partículas de LDL como las de HDL sufren cambios en su composición que afectan a su función. Además, la concentración de apoCIII está aumentada en las personas con DM2³⁵⁰. En conjunto, los residuos de TRL, las partículas pequeñas y densas de LDL y las partículas pequeñas y densas de HDL forman el perfil lipídico aterogénico, que también se caracteriza por el aumento de la concentración de apoB debido al aumento del número de partículas que contienen esta apolipoproteína. Hay que señalar que las TRL, como los quilomicrones, VLDL y sus residuos, transportan una sola molécula de apoB, al igual que las partículas de LDL. Por esta razón, la naturaleza maligna de la dislipemia diabética no siempre se puede descubrir mediante las determinaciones lipídicas utilizadas habitualmente en la práctica clínica, ya que el cLDL puede presentar unos valores que estén dentro de la normalidad. La dislipemia diabética se puede descubrir mejor a partir del colesterol no cHDL. Se encuentra elevación de los TG o disminución de cHDL en aproximadamente la mitad de las personas con

Tabla 25
Resumen sobre dislipemia en el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2

La dislipemia en el SMet está formada por un conjunto de anomalías lipídicas y lipoproteínicas, como aumento en ayunas y posprandial de TG, apoB y partículas pequeñas y densas de LDL, junto con valores bajos de cHDL y apoA _I
El colesterol no cHDL y la apoB son buenos marcadores indirectos de TRL y partículas residuales y son el objetivo secundario del tratamiento. Son deseables concentraciones de colesterol no cHDL < 3,4 mmol/l (< 130 mg/dl) y apoB < 100 mg/dl en personas con riesgo alto y < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) y < 80 mg/dl con riesgo muy alto
El aumento del perímetro de la cintura y la elevación de los TG son una herramienta simple para identificar a personas con riesgo alto y SMet
La dislipemia aterogénica es uno de los principales factores de riesgo de ECV en sujetos con diabetes mellitus tipo 2

apoB: apolipoproteína B; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; SMet: síndrome metabólico; TG: triglicéridos; TRL: lipoproteínas ricas en triglicéridos.

DM2³⁵¹. Las características anormales del perfil lipídico preceden en unos años al inicio de la DM2 y son frecuentes en personas con obesidad central, SMet y DM2.

9.5.2. Evidencia sobre el tratamiento hipolipemiante

9.5.2.1. Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

El cLDL es el objetivo principal del tratamiento hipolipemiante en la diabetes. Los estudios clínicos realizados específicamente en personas con DM2 y los análisis de subgrupos de pacientes diabéticos en los grandes estudios sobre estatinas concuerdan en demostrar que el tratamiento con estatinas produce grandes beneficios en eventos CV en pacientes con DM2⁶⁴. Según un metanálisis⁶⁴, las estatinas reducen la incidencia a 5 años de eventos CV mayores en un 23% por cada 1 mmol/l de reducción del cLDL, independientemente del valor inicial del cLDL u otras características basales. El metanálisis de CTT indica, además, que las personas con DM2 van a tener una reducción relativa del riesgo comparable a la de los pacientes no diabéticos, pero como tienen un riesgo absoluto más alto, el beneficio absoluto será de mayor magnitud, lo que hace que el número de pacientes que es necesario tratar sea menor. Algunos estudios recientes han apuntado un aumento de la incidencia de diabetes en los pacientes tratados con estatinas²²⁵. Este hallazgo no debe influir negativamente en la indicación del tratamiento, ya que los beneficios totales de la reducción de eventos CV siguen siendo importantes.

9.5.2.2. Triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

Los beneficios clínicos derivados del tratamiento de la dislipemia aterogénica (TG elevados y cHDL bajo) siguen en controversia. Aunque el *Helsinki Heart Study* ha documentado una reducción significativa de los eventos de ECV con gemfibrozilo, el estudio FIELD y el ACCORD no han podido demostrar esta reducción^{261,262,265}. El estudio FIELD no pudo demostrar una reducción significativa de las principales variables de EC (muerte por cardiopatía isquémica o IM no mortal). Se produjo una reducción significativa del 11% en los eventos CV. En un análisis *post-hoc* del estudio FIELD, el fenofibrato redujo los eventos CV en un 27% en los pacientes con TG elevados (> 2,3 mmol/l [-204 mg/dl]) y cHDL bajo (número de pacientes que es necesario tratar = 23)³⁵¹. El estudio ACCORD confirmó estos resultados: los pacientes que tenían la concentración de TG en el tercio superior ($\geq 2,3$ mmol/l [204 mg/dl]) y el cHDL en el tercio inferior ($\leq 0,88$ mmol/l [34 mg/dl]), que eran el 17% de todos los participantes, fueron los que se beneficiaron de añadir fenofibrato al tratamiento con estatinas²⁶².

En el estudio 4S, un análisis *post-hoc* de los pacientes con HDL bajo (< 1 mmol/l [-40 mg/dl]) y TG elevados (> 1,80 mmol/l [-160 mg/dl]) demostró un riesgo relativo de eventos coronarios mayores de 0,48 con simvastatina; para la mortalidad total fue RR = 0,44³⁵². En esta misma dirección, un metanálisis sobre el efecto de los fibratos en la prevención de la ECV realizado con 11.590 pacientes con DM2 ha demostrado que el tratamiento reduce el riesgo de IM no mortal de manera significativa en un 21%, pero no tiene efecto alguno en el riesgo de mortalidad total o mortalidad coronaria³⁵³.

Con base en la fuerte relación entre el cHDL bajo y el riesgo CV alto documentada en estudios observacionales, el concepto de aumentar la concentración de cHDL puede ser atractivo. Por el momento, no hay evidencia de beneficio clínico de aumentar el cHDL; las modificaciones en el estilo de vida constituyen la primera opción debido a sus efectos multifacéticos.

9.5.3. Estrategias terapéuticas para pacientes con diabetes tipo 2 y síndrome metabólico

Se debe recomendar a todo paciente con DM2 y SMet cambios en el estilo de vida para mejorar el perfil lipídico aterogénico (véase la

sección 5). El asesoramiento dietético debe adaptarse a las necesidades individuales de cada paciente. Cuando no se pueda conseguir los objetivos de cLDL a pesar del tratamiento con estatinas a las dosis máximas toleradas, las combinaciones farmacológicas pueden ayudar a reducir el cLDL, aunque es escasa la evidencia de estudios clínicos³⁵⁴. Los pacientes con DM2 menores de 40 años, con un tratamiento de corta duración, sin otros factores de riesgo ni complicaciones y con cLDL < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) no necesitan tratamiento hipolipemiente.

9.5.4. Diabetes tipo 1

La diabetes tipo 1 se asocia a un riesgo de ECV alto, sobre todo en pacientes con microalbuminuria y enfermedad renal³⁵⁵. Hay evidencia concluyente que respalda el concepto de que la hiperglucemia acelera la aterosclerosis. La evidencia más reciente subraya la coexistencia frecuente del SMet con la diabetes tipo 1, lo que se conoce como diabetes doble, que aumenta aún más el riesgo CV³⁵⁶.

El perfil lipídico de las personas con diabetes mellitus tipo 1 y buen control glucémico es «supranormal» y se caracteriza por valores anormalmente bajos de TG y cLDL junto con cHDL en la franja superior de la normalidad o ligeramente elevado. Esto se debe a la administración subcutánea de insulina, que aumenta la actividad LPL en el tejido adiposo y el músculo esquelético y, consecuentemente, incrementa la tasa de renovación de partículas de VLDL. Sin embargo, la composición de las partículas de HDL y LDL podría sufrir cambios aterogénicos. Para todo paciente con diabetes mellitus tipo 1, microalbuminuria y enfermedad renal, se recomienda reducir la concentración de cLDL (un 30% como mínimo), independientemente del valor basal, con estatinas como tratamiento de primera elección (y combinaciones farmacológicas si se considera necesario).

Las recomendaciones sobre el tratamiento de la dislipemia en la diabetes se muestran en la tabla 26.

Tabla 26
Recomendaciones sobre el tratamiento de la dislipemia en la diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Para todo paciente con diabetes mellitus tipo 1 y microalbuminuria y/o enfermedad renal, se recomienda reducir el cLDL (al menos un 50%) con estatinas como fármacos de primera elección, independientemente de la concentración basal de cLDL	I	C	64,357
Para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y ECV o ERC y aquellos sin ECV pero mayores de 40 años con 1 o más factores de riesgo de ECV o marcadores de daño en órgano diana, el objetivo principal es alcanzar una concentración de cLDL < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl). Los objetivos secundarios son colesterol no cHDL < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) y apoB < 80 mg/dl	I	B	62,64
Para todo paciente con diabetes mellitus tipo 2 sin otros factores de riesgo ni evidencia de daño en órgano diana, el objetivo principal es alcanzar una concentración de cLDL < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl). Los objetivos secundarios son colesterol no cHDL < 3,4 mmol/l (< 130 mg/dl) y apoB < 100 mg/dl	I	B	62,64

apoB: apolipoproteína B; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; SMet: síndrome metabólico; TG: triglicéridos.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

9.6. Pacientes con síndrome coronario agudo y pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea

Los pacientes que han sufrido un SCA recientemente tienen un riesgo alto de sufrir otros eventos CV. En estos pacientes, el control del perfil lipídico debe formar parte de una estrategia integral de control del riesgo que incluya modificaciones en el estilo de vida, control de los factores de riesgo y uso de fármacos cardioprotectores para algunos subgrupos de pacientes. Lo idóneo es que el control del riesgo esté coordinado por un programa multidisciplinario de rehabilitación cardíaca.

9.6.1. Aspectos sobre el tratamiento específico de los lípidos en el síndrome coronario agudo

Los datos de ensayos clínicos específicos³⁵⁸⁻³⁷⁰ y metanálisis respaldan el uso sistemático del tratamiento precoz e intensivo con estatinas. Por lo tanto, se recomienda instaurar un tratamiento con estatinas a dosis altas en los primeros 1-4 días de hospitalización por un SCA; la dosis debe dirigirse a alcanzar un valor de cLDL < 1,8 mmol/l (~70 mg/dl) o una reducción del cLDL del 50%, tal como se indica en la tabla 11 sobre los objetivos del tratamiento. Puede considerarse un tratamiento menos intensivo para pacientes con mayor riesgo de efectos adversos asociados a las estatinas (p. ej., pacientes mayores, pacientes con alteración de la función hepática o renal o aquellos en los que puede haber interacciones con tratamientos concomitantes que no pueden interrumpirse). La ezetimiba puede reducir adicionalmente el cLDL y tiene otros beneficios (el 6,4% de reducción del riesgo relativo en las variables clínicas combinadas) cuando se asocia con simvastatina para los pacientes con SCA⁶³. Los resultados de los estudios sobre los inhibidores de la PCSK9 que han incluido a pacientes con SCA/pacientes con muy alto riesgo han sido prometedores^{115,116}; están pendientes los datos definitivos de los estudios sobre resultados clínicos.

Los lípidos deben reevaluarse 4-6 semanas después del SCA para valorar si se han alcanzado los objetivos terapéuticos y otros aspectos relacionados con la seguridad del tratamiento; en ese momento se puede ajustar la dosis de estatinas.

Los suplementos de PUFA n-3 altamente purificados han reducido la mortalidad de los supervivientes a un IM en el estudio GISSI, pero no han tenido efecto en 2 estudios clínicos más recientes que han utilizado tratamientos modernos de prevención basados en la evidencia (la mayoría de los pacientes tomaban estatinas) y, por lo tanto, no se puede recomendar su uso sistemático³⁶¹. Para pacientes con un SCA reciente, el inhibidor de la CETP dalcetrapib no ha reducido el riesgo de recurrencias CV³⁶².

9.6.2. Aspectos sobre el tratamiento específico de los lípidos en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea

En un metanálisis de 13 estudios aleatorizados con 3.341 pacientes, se ha demostrado que el pretratamiento con una estatina a dosis alta (que variaba de más de 2 semanas hasta 1 única dosis) de pacientes que nunca habían tomado estatinas (11 estudios) o usando una dosis de carga de una estatina en pacientes que recibían tratamiento crónico con estatinas disminuye el IM periprocedimiento y los eventos adversos a los 30 días de una intervención coronaria percutánea (ICP)³⁶³⁻³⁶⁵. En todos los estudios excepto 1, la ICP se llevaba a cabo en el contexto de la angina estable o SCA sin elevación del segmento ST (SCAEST). En un estudio realizado en el contexto de la ICP primaria e incluido en el metanálisis, se produjo una mejoría del flujo coronario³⁶⁶. Por lo tanto, se debe considerar un pretratamiento corto sistemáticamente o una dosis de carga (para pacientes con tratamiento crónico) con una estatina a dosis alta antes del procedimiento en la ICP electiva o en el SCAEST (clase IIa, nivel de evidencia A)³⁶³⁻³⁶⁵. Es necesario realizar más estudios para establecer el efecto del pretrata-

Tabla 27

Recomendaciones sobre el tratamiento hipolipemiente para pacientes con síndrome coronario agudo y pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda iniciar o continuar precozmente tras el ingreso el tratamiento con dosis altas de estatinas para todos los pacientes con SCA sin contraindicación o historia de intolerancia, independientemente del valor inicial de cLDL	I	A	64, 358-360
Para los pacientes que han tenido un SCA, se debe considerar la ezetimiba en combinación con estatinas cuando no se pueda alcanzar el objetivo de cLDL a partir de la dosis máxima tolerada de estatina	Ila	B	63
Se puede considerar un inhibidor de la PCSK9 además del tratamiento hipolipemiente cuando no se pueda alcanzar el objetivo de cLDL a partir de la dosis máxima tolerada de estatina y/o ezetimiba; también se puede considerar solo o combinado con ezetimiba para pacientes que no toleran las estatinas o las tienen contraindicadas	Ilb	C	115,116
Se debe reevaluar los lípidos 4-6 semanas después del SCA para determinar si se ha alcanzado el objetivo de cLDL < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) o la reducción de al menos el 50% si el valor basal fuera 1,8-3,5 mmol/l (70-135 mg/dl), y valorar si existe algún problema relacionado con la seguridad. Se debe ajustar la dosis de acuerdo con los resultados	Ila	C	
Se debe considerar el pretratamiento corto o una dosis de carga (en el contexto de un tratamiento crónico) con dosis altas de estatinas sistemáticamente antes de una ICP electiva o en el SCASEST	Ila	A	363-365

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ICP: intervención coronaria percutánea; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina kexina 9; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

miento con estatina a dosis alta o el uso de una dosis de carga antes de la ICP primaria o de rescate en el contexto del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). El pretratamiento con estatinas también es eficaz para reducir el riesgo de daño renal agudo por contraste después de una angiografía coronaria o una intervención³⁶⁷.

Las recomendaciones sobre el tratamiento hipolipemiente para los pacientes con SCA y los sometidos a IPC se muestran en la tabla 27.

9.7. Insuficiencia cardíaca y valvulopatías

9.7.1. Prevención de la insuficiencia cardíaca incidental en pacientes con cardiopatía isquémica

La aparición de insuficiencia cardíaca (IC) aumenta 3-4 veces el riesgo de morbimortalidad respecto a los pacientes sin IC. El análisis conjunto de los resultados de múltiples ECA indica que la reducción de la concentración de colesterol mediante el tratamiento con estatinas disminuye la IC incidental en un 9-45% en pacientes con EC^{368,369}. En 4 ECA prospectivos de referencia, se ha comparado el efecto de un régimen farmacológico intensivo frente a otro de menor intensidad. Con la estrategia intensiva, el número de ingresos por IC se redujo en un 27% ($p < 0,0001$) en los pacientes con SCA agudo o estable sin IC previa^{358,370-372}. Sin embargo, no está probado que las estatinas puedan prevenir la IC de causa no isquémica.

9.7.2. Insuficiencia cardíaca crónica

Los pacientes con IC tienen unas concentraciones de CT y cLDL inferiores a las de los pacientes sin IC. A diferencia de lo que ocurre en pacientes sin IC, el CT bajo conlleva un mal pronóstico en la IC. No se aconseja la administración sistemática de estatinas a los pacientes con IC. En 2 grandes ECA^{373,374}, no se ha observado ningún beneficio en las variables clínicas importantes, como mortalidad CV, IM no mortal y ACV, a pesar de una disminución en el número de hospitalizaciones^{373,375} y una reducción notable del cLDL y hs-CRP en pacientes con IC fundamentalmente sistólica. En cualquier caso, no hay evidencia de daño en pacientes con IC que reciben tratamiento con estatinas, por lo que no hay motivos para interrumpir la medicación si el paciente ya la estaba tomando. Los PUFA n-3 pueden proporcionar un beneficio pequeño. En el estudio GISSI-HF, se observó un efecto significativo en las variables principales (muerte por cualquier causa y hospitalizaciones por IC) de pacientes con IC en clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) II-IV³⁷⁶.

9.7.3. Valvulopatías

La estenosis aórtica aumenta el riesgo de eventos CV y mortalidad. Hay una asociación entre la estenosis aórtica y las concentraciones de cLDL y Lp(a), así como entre el colesterol y el riesgo de calcificación de bioprótesis valvulares, que coincide con las observaciones previas de estudios no controlados que mostraban efectos beneficiosos en la progresión de la estenosis aórtica derivados del tratamiento hipolipemiente intensivo. No obstante, esto no se ha confirmado en ECA^{243,377,378}. Los estudios SALTIRE (155 pacientes, 80 mg atorvastatina o placebo), SEAS (1.873 pacientes, 40 mg de simvastatina más 10 mg de ezetimiba o placebo) y ASTRONOMER (269 pacientes, 40 mg de rosuvastatina o placebo) no han podido demostrar una reducción en la progresión de la estenosis aórtica o los episodios relacionados en pacientes con estenosis aórtica de leve a moderada. Es importante señalar que los episodios isquémicos se redujeron en un 21% en el estudio SEAS. Además, en un análisis *post-hoc* de los estudios IDEAL y SPARCL, las dosis altas de estatina frente a las dosis habituales o placebo no tuvieron impacto en la incidencia de estenosis valvular aórtica en pacientes sin estenosis aórtica conocida³⁷⁹. La esclerosis valvular aórtica (calcificación de las valvas aórticas con movilidad conservada y ausencia de gradiente significativo de presión transvalvular) se asocia a un riesgo aumentado de EC incluso en ausencia de un perfil de riesgo. En estos pacientes, las estatinas (actuando en una fase precoz de la enfermedad) pueden ser útiles tanto para la enfermedad valvular aórtica como para la progresión de la EC; no obstante, son necesarios más estudios³⁸⁰. En cuanto a la estenosis mitral reumática y válvulas bioprotésicas, pequeños estudios observacionales indican que las estatinas pueden ser beneficiosas^{381,382}.

En la tabla 28 se muestran las recomendaciones sobre el tratamiento hipolipemiente para pacientes con IC y valvulopatías.

9.8. Enfermedades autoinmunitarias

Las enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la psoriasis y el síndrome antifosfolípido, se caracterizan por una mayor frecuencia de aterosclerosis y, consecuentemente, mayor tasa de morbimortalidad CV que la población general³⁸³⁻³⁸⁵. Se cree que el sistema autoinmunitario está implicado en la patogénia de la aterosclerosis. Los componentes inflamatorios de la respuesta inmunitaria, así como los elementos autoinmunitarios (p. ej., autoanticuerpos, autoantígenos y linfocitos autorreactivos), participan en este proceso. Estas enfermedades se caracterizan también por la presencia de vasculi-

Tabla 28

Recomendaciones sobre el tratamiento de la dislipemia en la insuficiencia cardiaca y las valvulopatías

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
No se recomienda el tratamiento hipocolesteremiante con estatinas (aunque tampoco es perjudicial) para pacientes con insuficiencia cardiaca en ausencia de otras indicaciones	III	A	373,374
Se puede considerar la adición de 1 g/día de PUFA n-3 al tratamiento óptimo de los pacientes con insuficiencia cardiaca	IIb	B	376
No se recomienda el tratamiento hipocolesteremiante para los pacientes con estenosis valvular aórtica sin enfermedad coronaria en ausencia de otras indicaciones	III	A	243,377, 378

PUFA: ácidos grasos poliinsaturados.

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

tis inflamatoria y disfunción endotelial. Por lo tanto, en estos pacientes es necesario prestar especial atención al tratamiento de los factores de riesgo de ECV convencionales, incluida la dislipemia. Las estatinas son eficaces para reducir la actividad de la enfermedad, los eventos CV y la mortalidad (sobre todo en prevención primaria), y la suspensión del tratamiento con estatinas aumenta los IM y la mortalidad³⁸⁶. No obstante, no hay evidencia firme a favor del tratamiento hipolipemiente basándose únicamente en la presencia de enfermedad autoinmunitaria (tabla 29). Tampoco se ha establecido un objetivo específico de cLDL para estos pacientes, más allá del que está indicado por el riesgo individual total.

Tabla 29

Recomendación sobre el tratamiento de la dislipemia en las enfermedades autoinmunitarias

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
No se recomienda el uso universal de fármacos hipolipemiantes	III	C

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.

9.9. Enfermedad renal crónica

La ERC se define como alteraciones de la función o la estructura renal de evolución > 3 meses con implicaciones para la salud. La ERC se puede clasificar según la TFG en 5 categorías³⁸⁷. En la población general, la disminución de la TFG se asocia a un riesgo aumentado de ERC independientemente de otros factores de riesgo CV³⁸⁸⁻³⁹¹. La mortalidad CV de los pacientes con ERC en fases 3 y 4 es, respectivamente, 2 y 3 veces mayor que la de los pacientes con función renal normal³⁹¹. Los pacientes con ERC y ECV establecida tienen una tasa de mortalidad mucho mayor que los pacientes con ECV y función renal normal³⁹². Por lo tanto, se considera a los pacientes con ERC con riesgo alto (ERC en fase 3) o incluso muy alto (ERC en fase 4-5 o en diálisis), por lo que no es necesario utilizar modelos de cálculo del riesgo para estos pacientes.

9.9.1. Perfil lipoproteínico en la enfermedad renal crónica

El perfil lipídico presenta alteraciones cuantitativas y cualitativas que empeoran a medida que disminuye la TFG, y son más pronunciadas en personas con insuficiencia renal terminal (IRT). En las fases

iniciales de la ERC, los TG están elevados y el cHDL está bajo. La elevación de los TG se produce por un aumento de la producción y una menor eliminación de las TRL debido a alteraciones de las enzimas y proteínas reguladoras. Como consecuencia de ello, las concentraciones de colesterol no cHDL y apoB están claramente elevadas. En la subclase de LDL se observa un exceso de partículas pequeñas y densas. En pacientes con IRT, el tiempo de catabolización de LDL es más largo, lo que produce una clara elevación de las concentraciones de CT y cLDL. Las concentraciones plasmáticas de Lp(a) también empiezan a aumentar muy pronto debido a la presencia prolongada de estas partículas en la circulación.

En conjunto, la mayoría de los pacientes con ERC en fase 3-5 tienen dislipemia mixta, con un perfil lipídico altamente aterogénico y cambios adversos en todas las lipoproteínas.

9.9.2. Evidencia sobre el control de lípidos en pacientes con enfermedad renal crónica

En una revisión sistemática de 50 estudios con 45.285 participantes, se evaluaron los efectos beneficiosos y perjudiciales de las estatinas comparadas con placebo o ausencia de tratamiento (47 estudios) o con otra estatina (3 estudios), en adultos que tenían ECR y ausencia de ECV en condiciones basales³⁹³. Las estatinas disminuyeron de manera concordante las tasas de muerte y eventos coronarios mayores en un 20%; los efectos de las estatinas en los ACV y la función renal fueron inciertos. Estos resultados coinciden con los de un metanálisis de 11 ECA que incluían a 21.293 pacientes con ERC, de los que 6.857 estaban en diálisis³⁹⁴. En los pacientes con ERC que no estaban en diálisis, el tratamiento con estatinas redujo la mortalidad por cualquier causa en un 34%, la mortalidad CV en un 31%, los eventos CV en un 45% y los ACV en un 34%. En los pacientes en diálisis, el tratamiento con estatinas no tuvo efecto en la mortalidad por cualquier causa y los ACV, pero redujo la mortalidad CV en un 21% y los eventos CV en un 19%. La ECR en fase 5 (diálisis) es una enfermedad de riesgo muy alto en la que diferentes factores modifican el resultado clínico; los datos de ECA sobre tratamientos dirigidos a los lípidos no han aportado evidencia convincente de reducción de eventos CV en estos pacientes.

En el estudio 4D, que incluyó una cohorte de 1.200 pacientes con diabetes que estaban en hemodiálisis, la atorvastatina no tuvo un efecto positivo en la variable principal combinada de ECV³⁹⁵. Los resultados del estudio AURORA, que incluyó a 2.776 pacientes en hemodiálisis, han demostrado que la rosuvastatina disminuye el cLDL, tal como se esperaba, pero no tiene efecto en la variable combinada de ECV³⁹⁶. Estos resultados neutrales cuestionan los beneficios de las estatinas en estos pacientes con muy alto riesgo y mal pronóstico.

En el estudio SHARP³⁹⁷, el tratamiento combinado con simvastatina y ezetimiba disminuyó el riesgo de eventos ateroscleróticos mayores (muerte coronaria, IM, ACV no hemorrágico o cualquier tipo de revascularización) comparado con placebo en pacientes con ERC en fase 3A-5. Este estudio no tenía la suficiente potencia para evaluar los efectos en las variables principales de los pacientes que estaban en diálisis y los que no por separado, pero no hubo una evidencia estadística buena que indicara que los efectos proporcionales en los pacientes en diálisis fueran diferentes que los observados en los que no estaban en diálisis; en general, el riesgo CV fue mucho menor en los pacientes del estudio SHARP que en los de los estudios AURORA y 4D, lo que se reflejó en menores tasas de eventos CV y mortalidad.

Un análisis de la relación coste-efectividad de las estatinas en prevención primaria de ECV en pacientes con ERC³⁹⁸ ha demostrado que las estatinas reducen el riesgo absoluto de ECV en pacientes con ERC, aunque este efecto se encuentra parcialmente contrarrestado por el aumento del riesgo de rabdomiolisis y otros riesgos asociados a la ERC progresiva. Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de los efectos beneficiosos y perjudiciales de las estatinas en 3.465 pacientes de 22 estudios que tenían un riñón trasplantado funcional sin ECV. Los

autores concluyen que las estatinas pueden reducir los eventos CV, aunque los efectos del tratamiento son imprecisos; no se ha podido comparar los diferentes regímenes terapéuticos con estatinas debido a la heterogeneidad, por lo que se recomienda realizar más estudios²²⁸.

9.9.3. Seguridad del control de lípidos en pacientes con enfermedad renal crónica

Los aspectos relacionados con la seguridad y el ajuste de la dosis son importantes en las fases avanzadas de la ERC (fases 3-5), ya que los eventos adversos suelen estar relacionados con las dosis y se deben a un aumento de la concentración sanguínea del compuesto. Es preferible utilizar pautas y dosis que se han demostrado beneficiosas en los ECA realizados específicamente en este tipo de pacientes³⁹⁹. Se ha documentado prevención de eventos coronarios con fluvastatina 80 mg, atorvastatina 20 mg, rosuvastatina 10 mg, simvastatina/ezetimiba 20/10 mg, pravastatina 40 mg y simvastatina 40 mg. Puede ser adecuado usar dosis más bajas que las probadas en los estudios clínicos en países asiáticos y en pacientes que reciben múltiples medicaciones y tienen comorbilidades. Además, es preferible utilizar las estatinas que se eliminan principalmente por vía hepática (fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina). Hay que tener especial precaución con las estatinas que se metabolizan por el CYP3A4, ya que pueden producir efectos adversos por interacciones farmacológicas.

9.9.4. Recomendaciones sobre el control de lípidos en pacientes con enfermedad renal crónica

Basándose en la evidencia sobre el control de los lípidos en los pacientes con ERC, la organización KDIGO ha elaborado una guía actualizada para el control de los lípidos en la ERC³⁹⁹. Según esta guía, y centrándose en los pacientes con riesgo CV alto o muy alto, en la tabla 30 se presenta un resumen de las correspondientes recomendaciones.

Tabla 30

Recomendaciones sobre el tratamiento de los lípidos para pacientes con enfermedad renal crónica de moderada a grave

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se debe considerar a los pacientes con ERC en fase 3-5 como en riesgo CV alto o muy alto	I	A	388-392
Está indicado el uso de estatinas o la combinación estatina/ezetimiba para pacientes con ERC no dependientes de diálisis	I	A	393,394, 397
No se debe iniciar el tratamiento con estatinas para pacientes con ERC dependientes de diálisis que no tengan ECV aterosclerótica	III	A	395,396
Los pacientes que ya toman estatinas, ezetimiba o una combinación de ambas en el momento de iniciar la diálisis deben continuar con el tratamiento, sobre todo si hay ECV	Ila	C	
En receptores de trasplante de riñón de adultos se puede considerar el tratamiento con estatinas	IIB	C	

CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

9.10. Trasplante (tabla 31)

Las alteraciones lipídicas son frecuentes en los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido y aumentan la predisposición a contraer enfermedad aterosclerótica y vasculopatía arterial del trasplante, lo que favorece la aparición de eventos vasculares graves.

Tabla 31

Recomendaciones sobre el tratamiento de la dislipemia para pacientes trasplantados

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Deben desarrollarse estrategias integrales de tratamiento del riesgo CV total de los pacientes trasplantados	I	C	
Se debe considerar las estatinas como fármacos de primera línea para los pacientes trasplantados. Se debe iniciar el tratamiento a dosis bajas e ir aumentándolas con precaución vigilando las interacciones farmacológicas, sobre todo en pacientes con ciclosporina	Ila	B	402
Para pacientes que no toleran las estatinas o con dislipemia significativa y riesgo residual alto a pesar del tratamiento con estatinas a la máxima dosis tolerada, se puede considerar un tratamiento alternativo o adicional: ezetimiba cuando el cLDL alto sea la principal anomalía; fibratos cuando lo sean la hipertrigliceridemia y/o el cHDL bajo	Iib	C	

CV: cardiovascular; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

Las causas habituales de dislipemia en estos pacientes son la diabetes, la obesidad, el SMet y la ERC.

Los regímenes inmunosupresores también tienen importantes efectos adversos en el metabolismo de los lípidos. El tratamiento con glucocorticoides produce un aumento de peso y exacerba la resistencia a la insulina, con el consiguiente incremento de las concentraciones de CT, VLDL y TG, además de producir un aumento del tamaño y la densidad de las partículas de LDL. Los inhibidores de la calcineurina aumentan la actividad de la lipasa hepática, disminuyen el LPL y se unen a los LDLR, lo que produce una reducción del aclaramiento de las lipoproteínas aterogénicas. El impacto negativo de la ciclosporina en el perfil lipídico es mayor que el del tacrolimus. El sirolimus, un análogo estructural del tacrolimus, causa dislipemia en casi la mitad de los pacientes tratados. Se debe asesorar a los pacientes para que adopten un estilo de vida saludable, al igual que se hace con los pacientes con riesgo CV alto.

El efecto de las estatinas en los lípidos de los pacientes trasplantados es similar que el observado en la población general. Aunque los datos de los estudios aleatorizados indican que las estatinas tienen el potencial de mejorar los resultados clínicos de los pacientes sometidos a trasplante cardíaco⁴⁰⁰⁻⁴⁰² y trasplante renal⁴⁰³, no hay suficientes resultados que respalden este concepto. En una revisión sistemática reciente se ha demostrado una fuerte tendencia a una menor tasa de eventos CV y mortalidad en los pacientes con trasplante renal que tomaban estatinas⁴⁰³. Hay que tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas, especialmente con la ciclosporina, que se metaboliza por la vía del CYP3A4 y puede aumentar la exposición sistémica a la estatina y el riesgo de miopatía. La fluvastatina, la pravastatina, la pitavastatina y la rosuvastatina tienen menor potencial de interacción⁴⁰². El tacrolimus también se metaboliza por la vía del CYP3A4, pero tiene menos capacidad de interacción con las estatinas que la ciclosporina. Siempre que sea posible, se debe evitar el uso de otros fármacos que influyan en la actividad de la CYP3A4, o utilizarlos con extrema precaución, para pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina y estatinas. Las estatinas son los fármacos de primera elección para el tratamiento hipolipemiente de los pacientes trasplantados. Su administración debe iniciarse a dosis bajas y aumentarlas paulatinamente y con precaución ante posibles interacciones farmacológicas. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas de pravastatina o fluvastatina para pacientes que estén siendo tratados con ciclosporina. En el caso de pacientes

dislipémicos que no toleran las estatinas, puede considerarse la prescripción de ezetimiba como alternativa cuando la concentración de cLDL sea alta⁴⁰⁴. No se dispone de datos sobre resultados clínicos de este fármaco, por lo que deberá reservarse como tratamiento de segunda línea. Se debe tener precaución con el uso de fibratos, ya que pueden bajar las concentraciones de ciclosporina y causar miopatía. En caso de utilizar combinaciones de fibratos y estatinas, se actuará con extrema precaución. La colestiramina no es efectiva como tratamiento único en pacientes con trasplante de corazón y puede reducir la absorción de los inmunosupresores, aunque este efecto se minimiza con la administración separada.

9.11. Enfermedad arterial periférica

La EAP puede afectar a distintos lechos vasculares, como las arterias carótidas, vertebral, de las extremidades superiores, mesentérica, renales y de las extremidades inferiores. La aorta suele estar incluida en este término⁴⁰⁵. La EAP es una manifestación frecuente de la aterosclerosis y los pacientes con EAP tienen un riesgo elevado de sufrir eventos coronarios; la EAP es un factor independiente de riesgo de IM y muerte CV^{405,406}. Este elevado riesgo CV ha llevado a incluir la EAP en la lista de entidades de «riesgo equivalente» para las que son necesarias medidas terapéuticas de prevención secundaria. Sin embargo, a pesar del alto riesgo de morbimortalidad CV, el tratamiento de los pacientes con EAP no suele ser adecuado, comparado con el de los pacientes con EC⁴⁰⁶.

9.11.1. Enfermedad arterial de extremidades inferiores

Un ITB bajo (< 0,90) es diagnóstico de enfermedad arterial de las extremidades inferiores. Tanto un ITB bajo (< 0,90) como uno alto (> 1,40, relacionado con la rigidez arterial) es un predictor de morbimortalidad CV. El tratamiento hipocolesterolemizante disminuye el riesgo de eventos CV isquémicos y el empeoramiento de la claudicación y mejora la capacidad para caminar. En cuanto a los episodios cardíacos, una revisión sistemática de 18 estudios clínicos con más de 10.000 pacientes que tenían una concentración de colesterol entre normal y elevada ha documentado que el tratamiento hipolipemizante de los pacientes con aterosclerosis de extremidades inferiores se asociaba a una reducción del 20% de los eventos CV totales, junto con una reducción no significativa del 14% de la mortalidad por cualquier causa⁴⁰⁷. Según datos del registro REACH, el tratamiento con estatinas se asocia a una reducción del ~18% de la tasa de resultados adversos en las extremidades inferiores⁴⁰⁸. Incluso en las fases más avanzadas de la enfermedad (isquemia de extremidades crítica), el tratamiento con estatinas es capaz de reducir la tasa de mortalidad y eventos adversos CV mayores a 1 año y aumentar el tiempo de supervivencia sin amputación⁴⁰⁹.

9.11.2. Enfermedad arterial carotídea

No hay estudios aleatorizados que hayan probado el efecto de los tratamientos hipolipemizantes en la incidencia de eventos CV en pacientes con enfermedad arterial carotídea sin eventos CV previos; no obstante, el tratamiento hipolipemizante ha disminuido los ACV en numerosos estudios. En un metanálisis de ECA con más de 90.000 pacientes, Amarenco et al.⁴¹⁰ han documentado que el tratamiento con estatinas reduce hasta en un 21% la incidencia de todos los ictus en diferentes poblaciones y que este efecto se debe fundamentalmente al grado de reducción del cLDL. El GIM se reduce con las estatinas en los ECA^{410,411}, pero el valor predictivo de este biomarcador (aunque no el de la placa carotídea) se ha cuestionado a la vista de los resultados recientes⁶⁰. En la mayoría de los estudios de imagen, aunque no en todos, la niacina ha producido una moderada regresión de la aterosclerosis carotídea; sin embargo, este efecto no se ha asociado a un beneficio clínico en los estudios AIM-HIGH y HPS2-THRIVE^{251,252}.

9.11.3. Retinopatía vascular

Los cambios ateroscleróticos de las arterias de la retina se correlacionan con las concentraciones de CT, cLDL, TG y apoB y también con la EC⁴¹². El fenofibrato disminuye la progresión de la retinopatía diabética^{413,414}.

9.11.4. Prevención secundaria en pacientes con aneurisma aórtico abdominal

El aneurisma aórtico abdominal es una entidad de riesgo equivalente y se asocia a la edad, sexo masculino, historia personal de ECV, consumo de tabaco, hipertensión y dislipemia⁴¹⁵. Por el contrario, los pacientes diabéticos tienen un riesgo disminuido.

Actualmente no hay estudios clínicos sobre la reducción del riesgo CV con el tratamiento hipolipemizante en pacientes afectados por esta entidad. Las revisiones sistemáticas⁴¹⁶, que en su mayoría se basan en estudios retrospectivos no aleatorizados, han documentado que no hay evidencia concluyente sobre el efecto de las estatinas en la reducción de la morbimortalidad CV perioperatoria. En un ECA que ha comparado la atorvastatina (20 mg) con placebo, la variable combinada de muerte cardíaca, IM, ACV y angina inestable se redujo significativamente en 100 pacientes sometidos a cirugía de revascularización no cardíaca, incluida la reparación del aneurisma aórtico abdominal⁴¹⁷. En otro estudio clínico a doble ciego y controlado con placebo con 497 pacientes sometidos a cirugía vascular, el tratamiento perioperatorio con fluvastatina (80 mg/día) se asoció a una mejoría de los resultados cardíacos posoperatorios⁴¹⁸.

Según los resultados de un metanálisis reciente, el tratamiento con estatinas es eficaz en la prevención del crecimiento de los aneurismas aórticos abdominales pequeños (< 55 mm de diámetro)⁴¹⁹.

9.11.5. Aterosclerosis renovascular

Aunque el tratamiento hipolipemizante no se ha probado nunca en un ECA sobre pacientes con aterosclerosis renovascular, un estudio poblacional reciente ha demostrado que los pacientes mayores de 65 años con aterosclerosis renovascular que tomaban estatinas tenían un riesgo de la variable combinada cardiorenal primaria (IM, ACV, IC, insuficiencia renal aguda, diálisis y muerte) significativamente menor que quienes no las tomaban⁴²⁰.

Las recomendaciones sobre fármacos hipolipemizantes para pacientes con EAP se muestran en la tabla 32.

Tabla 32

Recomendaciones sobre fármacos hipolipemizantes para pacientes con enfermedad arterial periférica (incluida la enfermedad carotídea)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
La EAP es una condición de riesgo muy alto y se recomienda el tratamiento hipolipemizante (fundamentalmente estatinas)	I	A	407,421
Se debe considerar el tratamiento con estatinas para prevenir la progresión del aneurisma aórtico abdominal	Ila	B	419

EAP: enfermedad arterial periférica.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

9.12. Accidente cerebrovascular

La etiología del ictus es heterogénea e incluye la tromboembolia cardíaca (asociada frecuentemente a fibrilación auricular), la aterosclerosis y la tromboembolia carotídea y aórtica proximal, la enferme-

dad cerebrovascular de vasos pequeños y la hemorragia intracraneal (incluidas las hemorragias intracerebral y subaracnoidea). La dislipemia tiene un papel variable en la patogenia del ictus según su etiología específica. La relación entre la dislipemia y los episodios aterotrombóticos, como el ACV isquémico y el accidente isquémico transitorio (AIT), está bien establecida, mientras que la asociación de la dislipemia con otros tipos de ACV no está clara. A pesar de ello, es sumamente importante controlar otros factores etiológicos, como la hipertensión.

9.12.1. Prevención primaria del accidente cerebrovascular

El tratamiento con estatinas para adultos con riesgo alto de ECV por cLDL u otros factores de riesgo CV, incluida la hipertensión arterial, así como pacientes con ECV establecida, reduce el riesgo de ACV isquémico o AIT^{64,69,128,330,422-426}. La reducción del riesgo de un primer ACV isquémico es del 21% por cada 1,0 mmol/l de reducción del cLDL⁶⁴ y es similar en varones y mujeres⁶⁵. Los efectos beneficiosos se mantienen durante el seguimiento prolongado⁴²⁷. Un metanálisis reciente de ECA con mayores de 65 años con riesgo CV elevado sin ECV establecida ha demostrado que las estatinas reducen significativamente la incidencia de IM y ACV, pero no aumentan significativamente la supervivencia a corto plazo³²⁷. El tratamiento intensivo con estatinas se asocia a menor riesgo de ACV que con los tratamientos menos intensivos^{64,65,128,422}. La preocupación por un aumento del riesgo de ACV hemorrágico debido a las estatinas no parece justificada⁴²³. Se ha demostrado que añadir ezetimiba a la simvastatina para pacientes que han sufrido un SCA tiene un efecto beneficioso incremental en el ACV isquémico o el ACV de cualquier causa (con una significación estadística marginal en este último caso)⁶³. La niacina no ha reducido el ACV en el seguimiento a largo plazo de pacientes con ECV en los estudios AIM-HIGH y HPS2-THRIVE^{251,252}. De hecho, se produjo un aumento de la tasa de ACV isquémico en el estudio AIM-HIGH y una tendencia ($p = 0,08$) a más ACV hemorrágico en el estudio HPS2-THRIVE, que fueron motivo de preocupación y contribuyeron a interrumpir el estudio AIM-HIGH antes de concluirlo. La prevención primaria del ACV contribuye a la indicación general de iniciar un tratamiento con estatinas para todos los pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida o con alto riesgo de ECV, según las recomendaciones que se presentan en la tabla 33.

Tabla 33
Recomendaciones sobre fármacos hipolipemiantes en la prevención primaria y secundaria del accidente cerebrovascular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda tratamiento con estatinas para alcanzar los objetivos terapéuticos establecidos para pacientes con riesgo CV alto o muy alto en la prevención primaria del accidente cerebrovascular	I	A	64,65, 422,426
Se recomienda tratamiento hipolipemiante para pacientes con otras manifestaciones de ECV para la prevención primaria del accidente cerebrovascular	I	A	63-65, 422,426
Se recomienda tratamiento intensivo con estatinas para pacientes con historia de accidente cerebrovascular isquémico no cardioembólico o AIT para la prevención secundaria del accidente cerebrovascular	I	A	422,428

AIT: accidente isquémico transitorio; ECV: enfermedad cardiovascular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

9.12.2. Prevención secundaria del accidente cerebrovascular

Después de un ACV o un AIT, los pacientes no solo están en riesgo de sufrir episodios cerebrovasculares recurrentes, sino también even-

tos CV mayores, incluido el IM. El tratamiento de prevención secundaria con estatinas reduce el riesgo de ACV recurrente (en un 12%), IM y muerte vascular^{422,428}. El pretratamiento con estatinas en el inicio de un AIT se ha asociado a una reducción del riesgo de ACV precoz recurrente en pacientes con estenosis carotídea en un análisis agrupado de datos, lo que respalda el inicio precoz del tratamiento con estatinas tras un ACV⁴²⁹. No obstante, la etiología del ACV puede influir en la respuesta al tratamiento con estatinas; los pacientes con aterotrombosis como causa subyacente del ACV son los que más se benefician, mientras que los que han tenido un ACV hemorrágico pueden no obtener beneficio alguno⁴²².

9.13. Pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana

Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) suelen tener concentraciones bajas de CT, cLDL y cHDL y un aumento de los TG^{430,431}. El tratamiento antirretroviral (TAR) o el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA, cuando los fármacos se usan en combinación) producen un aumento marcado del CT, cLDL y TG y un predominio de partículas de LDL pequeñas y densas, manteniendo el cHDL bajo. El grado en que se producen los cambios lipídicos difiere entre las distintas clases de fármacos antirretrovirales y también dentro de una misma clase. Los inhibidores de la proteasa de nueva generación, los inhibidores de nucleosídeos de la transcriptasa inversa (NNRTI) y los inhibidores de la integrasa tienen menor efecto en el metabolismo de las lipoproteínas. El TAR también reduce la sensibilidad a la insulina y puede favorecer la hipertensión y la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia con lipoatrofia, especialmente pérdida de grasa en la cara, las nalgas y las piernas, o lipohipertrofia, con acumulación de grasa en el pecho, el cuello, la espalda o la zona del estómago) que contribuye a aumentar el riesgo de ECV. Los pacientes infectados por VIH tienen mayor riesgo de ECV que las personas no infectadas (RR = 1,61; IC95%, 1,43-1,83), y el TAR (sobre todo los primeros inhibidores de la proteasa) aumenta hasta 2 veces este riesgo (RR = 2,00; IC95% 1,70-2,37)⁴³¹⁻⁴³³. El riesgo de ECV permanece elevado incluso después de ajustar por los factores de riesgo tradicionales⁴³⁴. El TAR puede acelerar el inicio de eventos coronarios en varones jóvenes fumadores con dislipemia. No obstante, el aumento que produce el TAR en el riesgo CV absoluto es moderado y debe ponerse en relación con los beneficios del tratamiento del VIH.

Las modificaciones en la dieta y la práctica regular de actividad física, así como cambiar a otro régimen de TAR, pueden tener efectos beneficiosos en la dislipemia, aunque la mayoría de los pacientes siguen necesitando un tratamiento farmacológico para alcanzar los objetivos lipídicos. Las estatinas son eficaces, pero es necesario tener en cuenta las interacciones farmacológicas con el TAR. Las estatinas metabolizadas en el hígado a través del CYP3A4 o CYP2C9 pueden presentar interacciones con los inhibidores de la proteasa y el NNRTI efavirenz. La pravastatina no se metaboliza significativamente por el sistema de isoenzimas del CYP, por lo cual es la estatina preferida para pacientes infectados por VIH. Otras estatinas preferidas son la atorvastatina, la fluvastatina, la pitavastatina y la rosuvastatina, aunque es necesario tener precaución. No se recomienda la combinación de simvastatina o lovastatina con ningún inhibidor de la proteasa o efavirenz. La base de datos de interacciones farmacológicas del VIH de la Universidad de Liverpool (<http://www.hiv-druginteractions.org>) es una herramienta muy útil para comprobar las interacciones farmacológicas (figura B suplementaria). En el caso de pacientes que no toleran las estatinas, la ezetimiba puede ser una opción⁴³⁵. Se puede prescribir fibratos y aceite de pescado cuando predomina la HTG⁴³⁶. No se recomienda usar fijadores de ácidos biliares debido a que aumentan los TG y no se ha investigado sobre sus efectos en la absorción de los fármacos antirretrovirales.

No hay datos sobre los efectos de las estatinas, ezetimiba o fibratos sobre los eventos CV en pacientes dislipémicos infectados por VIH.

En la tabla 34 se muestran las recomendaciones sobre los fármacos hipolipemiantes para pacientes con VIH.

Tabla 34
Recomendaciones sobre fármacos hipolipemiantes para pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe considerar el tratamiento hipolipemiente (fundamentalmente estatinas) para los pacientes con VIH y dislipemia, para conseguir un objetivo de cLDL como el definido para pacientes con riesgo alto	Ila	C

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

9.14. Trastornos mentales

La presencia de una enfermedad mental como esquizofrenia o trastorno bipolar tiene efectos negativos en el riesgo de ECV. En la mayoría de los casos, esto se debe a unos hábitos de vida poco saludables

(comportamiento sedentario, dieta desequilibrada, consumo de tabaco), pero también al tratamiento farmacológico. Algunos fármacos antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos y estabilizadores del estado de ánimo se asocian a ganancia de peso y trastornos cardiometabólicos, como dislipemia y disglucemia.

Se ha descrito que los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia ya tenían los factores de riesgo cardiometabólico en la enfermedad temprana; esto se debe a la enfermedad subyacente, el estilo de vida y la medicación antipsicótica, que son factores que interactúan entre ellos⁴³⁷. Todo esto explica la alta prevalencia de obesidad, SMet, diabetes y dislipemia en pacientes con este tipo de enfermedades psiquiátricas⁴³⁸. Como consecuencia, también se produce una incidencia mayor de ECV y más muertes de causa CV entre los pacientes psiquiátricos afectados por estos trastornos.

En una cohorte finlandesa de pacientes con esquizofrenia, la esperanza de vida fue aproximadamente 2 décadas menor que para la población general de la misma edad⁴³⁹. En otro estudio, los pacientes con trastorno bipolar presentaron una reducción de la esperanza de vida de 12-14 años⁴⁴⁰. En una cohorte de 654 pacientes con trastorno bipolar del estudio FACE-BD, el 18,5% cumplía los criterios de SMet; sin embargo, solo se trató adecuadamente al 11 y el 28% de los pacientes con hipercolesterolemia e hiperglucemia en ayunas respectivamente⁴⁴¹. Además, los pacientes con este tipo de enfermedades

Tablas de selección del tratamiento hipolipemiente, revisado en agosto de 2013. La información completa se encuentra disponible en: www.hiv-druginteractions.org y www.hiv-druginteractionslite.org

	ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
Estatinas	Atorvastatina	↑	↑	↑153%	↑	↑490%	↑	↓43%	↓37%	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	Fluvastatina	↔	↔	↔	↑	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Lovastatina	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	Pravastatina	↔	↑81%	↔	↑	↔	↓50%	↓44%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Rosuvastatina	↑213%	↑48%	↑8%	↑	↑107%	↑	↔	↑	↔	↔	↔	↑48%	↔	↔	↔	↔	↔
	Simvastatina	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓68%	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Fibratos	Bezafibrato	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Clofibrato	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↑
	Fenofibrato	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Gemfibrozilo	↓	↓	↓	↓	↓41%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔
	Ezetimiba	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Significado del color

- No se espera una interacción clínicamente significativa
- Estos fármacos no deben prescribirse en combinación
- Interacción posible que puede precisar un ajuste de dosis o monitorización estrecha
- Interacción posible que se prevé de baja intensidad (< 2 veces AUC o < 50% AUC). No se recomienda ajuste de dosis *a priori*

↑ Posible aumento de la exposición al fármaco hipolipemiente
 ↓ Posible disminución de la exposición al fármaco hipolipemiente
 ↔ Sin efecto significativo
 ↑↑ Posible aumento de la exposición al fármaco para VIH
 ↓↓ Posible disminución de la exposición al fármaco para VIH

*Atazanavir no potenciado
 Los números se refieren a un AUC aumentado o disminuido del fármaco hipolipemiente, tal como se observa en los estudios de interacción farmacológica

Figura B suplementaria. Base de datos de interacciones farmacológicas del tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana de la Universidad de Liverpool.

psiquiátricas suelen cumplir peor las pautas del tratamiento farmacológico crónico y, por ello, tienen los factores de riesgo CV peor controlados.

La ECV es la causa de gran parte del exceso de mortalidad de los pacientes psiquiátricos⁴⁴². La ECV ocurre más de una década antes en pacientes con trastorno bipolar que en los controles⁴⁴³. Por lo tanto, es recomendable no retrasar el inicio de la prevención primaria en estos pacientes. Todos estos aspectos se resumen adecuadamente en un artículo de posicionamiento de la *European Psychiatric Association* apoyado por la *European Association for the Study of Diabetes* y la ESC⁴⁴⁴.

Las estatinas también son eficaces para reducir el cLDL de los pacientes psiquiátricos tratados con antipsicóticos de segunda generación⁴⁴⁵; no obstante, solo se toman medidas preventivas (cambios en el estilo de vida y prescripción de fármacos cardioprotectores) en un número de pacientes muy pequeño. Se ha descrito que la probabilidad de usar estatinas es aproximadamente la mitad para los pacientes con esquizofrenia que para los controles⁴⁴⁶.

Desafortunadamente, todavía no se ha llevado a cabo ningún ECA con variables CV importantes en pacientes con enfermedades mentales mayores. Parece lógico suponer que los efectos metabólicos beneficiosos del tratamiento sirvan para prevenir los eventos CV a largo plazo. No obstante, hay muchas cuestiones no resueltas que abordar en futuros estudios sobre pacientes con enfermedades psiquiátricas mayores, relativas a la seguridad a largo plazo de las estatinas (que también predisponen a la diabetes) cuando se asocian con antipsicóticos, y la incidencia y la prevención de la mortalidad CV prematura.

En la tabla 35 se enumeran las recomendaciones sobre tratamiento hipolipemiente para pacientes con trastornos mentales.

Tabla 35

Recomendaciones sobre el tratamiento hipolipemiente para pacientes con trastornos mentales

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Los trastornos psiquiátricos mayores modifican el cálculo del riesgo CV total	I	C
El tratamiento del riesgo CV total de los pacientes con un trastorno psiquiátrico no es diferente del que se recomienda para pacientes de riesgo CV alto o muy alto	I	C
Con los pacientes con trastornos psiquiátricos, se debe prestar especial atención a la adherencia a los cambios en el estilo de vida y el régimen terapéutico	I	C

CV: cardiovascular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

10. DETERMINACIÓN DE LÍPIDOS Y ENZIMAS DE PACIENTES CON TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE (tabla 36)

Hay poca evidencia sobre qué tipo de pruebas se debe realizar para la determinación de lípidos de los pacientes con tratamiento hipolipemiente. Lo mismo ocurre con las pruebas para determinar una posible toxicidad, como la ALT y la CK. Las recomendaciones emanan del consenso general, más que de pautas basadas en la evidencia.

La respuesta terapéutica se puede valorar a las 6-8 semanas tras el inicio del tratamiento, pero la respuesta a los cambios en el estilo de vida puede llevar más tiempo. Como norma general, la analítica de seguimiento tiene lugar a los 6-12 meses, aunque el plazo suele ser arbitrario. Como mínimo se debe determinar el cLDL, pero las decisiones para la atención al paciente probablemente serán más acertadas si se dispone de un perfil lipídico completo que incluya cHDL y TG. También debe analizarse el colesterol no cHDL o la apoB y usarlos como dianas terapéuticas secundarias.

Una cuestión diferente es el impacto que tiene la monitorización periódica de los lípidos en la adherencia del paciente a los cambios en el estilo de vida y al régimen farmacológico, como se ha observado en una serie de estudios. No está claro si las analíticas son el único aspecto clave en la adherencia o si intervienen otros, como el nivel educativo del paciente, el contacto regular y la evaluación de seguimiento.

Se aconseja realizar analíticas sanguíneas de seguridad que incluyan una determinación basal de ALT y CK desde el momento en que se inicia un tratamiento hipolipemiente, para identificar a los pocos pacientes que tendrán contraindicado el tratamiento. Se debe determinar la CK de los pacientes con riesgo alto de miopatía, sobre todo ancianos con comorbilidades y pacientes con síntomas musculares previos o que tomen medicamentos con posibles interacciones. Una revisión sistemática ha descrito que se desconoce la incidencia de hepatotoxicidad inducida por fármacos en los pacientes que toman estatinas, con un número muy bajo de casos observados en ECA a gran escala^{212,214}. En revisiones más recientes, los datos sobre la seguridad a largo plazo del tratamiento con estatinas son prometedores^{221,222}. Se recomienda determinar la ALT a las 8-12 semanas del inicio del tratamiento hipolipemiente o cambio de dosis, pero no se recomienda el control sistemático de ALT, que solo debe realizarse cuando esté indicado por las observaciones clínicas. Si las pruebas de función hepática están aumentadas 3 veces por encima del límite superior de la normalidad, se debe buscar una causa como, por ejemplo, consumo de bebidas alcohólicas o enfermedad del hígado graso no alcohólico, y deberá monitorizarse la concentración de enzimas hepáticas. Si los valores permanecen altos, se debe interrumpir el tratamiento hipolipemiente, que se podrá reintroducir con precaución y bajo control una vez que los marcadores hayan retornado a la normalidad.

La determinación sistemática de CK no tiene valor predictivo de rhabdmiolisis, ya que la CK puede aumentar si hay daño muscular o exceso de ejercicio, entre otras causas. No obstante, se debe determinar inmediatamente la CK de los pacientes (sobre todo si son ancianos) que presenten dolor muscular y debilidad, y el tratamiento deberá suspenderse cuando los valores sean 10 veces superiores al límite superior de la normalidad. Las estrategias para manejar las elevaciones de CK se resumen en la tabla 35 y el material suplementario. Debido al aumento de la frecuencia de diabetes asociado al tratamiento con estatinas, se puede considerar las determinaciones regulares de la HbA_{1c} de las personas con alto riesgo de contraer diabetes, como por ejemplo ancianos o pacientes con SMet, obesidad o signos de resistencia a la insulina.

11. ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA A LOS CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA Y EL CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La terminología empleada para describir el modo en que los pacientes siguen su régimen terapéutico y mantienen los cambios conductuales ha cambiado con el paso de los años, y se han incluido términos como cumplimiento, adherencia y concordancia. Se define cumplimiento (<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Compliance>) como «la voluntad de seguir un tratamiento prescrito», aunque también tiene la connotación de obedecer órdenes de una manera subordinada. Se define adherencia (<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4883e/6.html>) como «el grado en que el comportamiento de una persona —tomar una medicación, seguir una dieta o llevar a cabo cambios en el estilo de vida— se corresponde con las recomendaciones acordadas por el médico» y literalmente se define como «pegarse a algo».

Por último, se define concordancia (<http://www.drugs.com/dict/concordance.html>) como «el acuerdo negociado y compartido entre el médico y el paciente en relación con el régimen terapéutico, resultados y comportamiento; es una relación más cooperativa que las que se basan en cuestiones de cumplimiento y no cumplimiento».

Tabla 36

Resumen de las recomendaciones sobre monitorización de lípidos y enzimas de los pacientes que reciben tratamiento hipolipemiente

Pruebas lipídicas*¿Con qué frecuencia se debe medir los lípidos?*

- Antes de iniciar el tratamiento con fármacos hipolipemiantes, se debe realizar al menos 2 determinaciones separadas 1-2 semanas, excepto en condiciones en que se recomienda un tratamiento farmacológico concomitante, como el SCA y los pacientes con riesgo muy alto

¿Con qué frecuencia se debe medir los lípidos después de iniciar el tratamiento hipolipemiente?

- A las 8 (\pm 4) semanas de iniciar el tratamiento
- A las 8 (\pm 4) semanas del ajuste de dosis para conseguir unos valores que estén dentro de la franja objetivo

¿Con qué frecuencia se debe medir los lípidos una vez que el paciente ha alcanzado el objetivo de lípidos óptimo?

- Anualmente (excepto si hay problemas de adherencia u otros motivos específicos que justifiquen revisiones más frecuentes)

Monitorización de las enzimas hepáticas y musculares*¿Con qué frecuencia se debe medir las enzimas hepáticas (ALT) de los pacientes que reciben tratamiento hipolipemiente?*

- Antes del tratamiento
- Una vez, a las 8-12 semanas de iniciar el tratamiento o aumentar la dosis
- No se recomienda el control sistemático de ALT durante el tratamiento hipolipemiente ulterior

*¿Qué hay que hacer si tiene aumentadas las enzimas hepáticas una persona que recibe fármacos hipolipemiantes?*Si ALT < 3 \times ULN:

- Continuar el tratamiento
- Volver a determinar las enzimas hepáticas a las 4-6 semanas

Si el valor aumenta \geq 3 \times ULN:

- Interrumpir el tratamiento hipolipemiente o reducir la dosis y reevaluar las enzimas hepáticas en las siguientes 4-6 semanas
- Se puede considerar la reintroducción cautelosa del tratamiento una vez que la ALT se haya normalizado
- Si la ALT permanece elevada, compruebe si hay otras causas

¿Con qué frecuencia se debe medir la CK de los pacientes que reciben tratamiento hipolipemiente?

Pretratamiento:

- Antes de iniciar el tratamiento
- Si la CK basal es 4 \times ULN, no inicie el tratamiento; repita la determinación

Monitorización:

- No es necesario monitorizar sistemáticamente la CK
- Medir la CK si el paciente sufre mialgia

Hay que vigilar la miopatía y la elevación de CK de los pacientes en riesgo, como ancianos, deportistas, en caso de tratamiento concomitante o medicaciones múltiples y cuando haya enfermedad renal o hepática

¿Qué hay que hacer si tiene elevada la CK una persona que recibe fármacos hipolipemiantes?

Reevaluar la indicación del tratamiento con estatinas

Si \geq 4 \times ULN:

- Si CK > 10 \times ULN: interrumpa el tratamiento, compruebe la función renal y monitorice la CK cada 2 semanas
- Si CK < 10 \times ULN: si no hay síntomas, continúe el tratamiento hipolipemiente monitorizando la CK
- Si CK < 10 \times ULN: si hay síntomas, interrumpa el tratamiento con estatinas y monitorice la normalización de CK antes de reintentarlo con una dosis más baja de estatinas
- Considere la posibilidad de una elevación transitoria de CK por otras causas, como el esfuerzo
- Considere una posible miopatía si la CK permanece elevada
- Considere un tratamiento combinado o un fármaco alternativo

Si < 4 \times ULN:

- Si no hay síntomas musculares, continúe el tratamiento con estatinas (se debe alertar al paciente de la importancia de informar sobre posibles síntomas; determinar la CK)
- Si hay síntomas musculares, monitorice los síntomas y la CK regularmente
- Si los síntomas persisten, interrumpa el tratamiento con estatinas y reevalúe los síntomas a las 6 semanas; reevalúe la indicación de tratamiento con estatinas
- Considere reintroducir el tratamiento con la misma estatina u otra
- Considere dosis bajas de estatina, tratamiento en días alternos o 1-2 veces por semana o terapia combinada

ALT: alanina aminotransferasa; CK: creatincinasa; SCA: síndrome coronario agudo; ULN: límite superior de la normalidad.

Para consultar los detalles sobre la elevación de CK y el tratamiento de los síntomas musculares durante la terapia con estatinas, véase el algoritmo de la figura C suplementaria.

Hoy los términos adherencia y concordancia se consideran más aceptables que cumplimiento; sin embargo, para los objetivos de esta guía, se utilizará el término adherencia, ya que es el más usado en la práctica y la investigación.

11.1. Cómo lograr y mantener cambios saludables en el estilo de vida

En esta sección se tratan de forma breve las estrategias conductuales para promover la adopción de hábitos de vida saludables; no obstante, se puede consultar los detalles en la guía de la ESC sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica⁶.

No fumar, mantener una dieta saludable y ser físicamente activo constituyen los pilares de la cardiología preventiva por su impacto favorable en el riesgo CV, incluido el perfil lipídico. Los hábitos de vida

saludables también mejoran la eficacia y reducen la necesidad del tratamiento farmacológico.

La forma más eficaz de ayudar a los pacientes a adoptar un estilo de vida más saludable es utilizando programas formales de prevención, posiblemente porque permiten un seguimiento más intensivo y los llevan a cabo equipos expertos y multidisciplinares⁴⁴⁷. No obstante, en la práctica diaria, la adherencia a los cambios en el estilo de vida y a los regímenes terapéuticos es un reto tanto para los profesionales como para los pacientes.

Se recomienda un enfoque integral centrado en el paciente y la familia, localizado en el centro de atención sanitaria, en lugar de abordar los factores de riesgo individuales a partir de diversas intervenciones llevadas a cabo en diferentes localizaciones. También es fundamental aprovechar la experiencia de las diferentes disciplinas para dejar de fumar, adoptar una dieta, realizar actividad física y ejer-

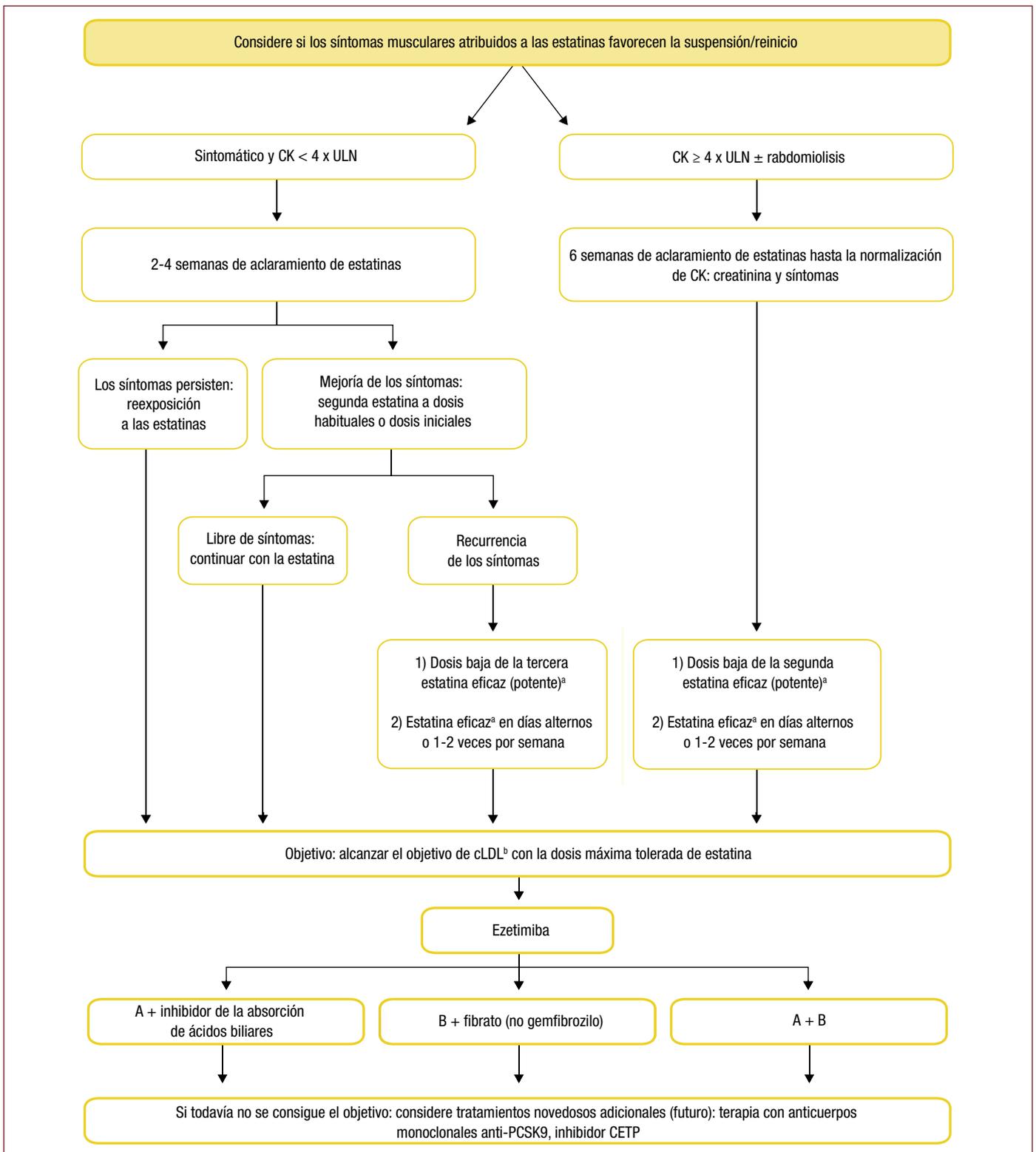


Figura C suplementaria. Algoritmo para el tratamiento de los síntomas musculares durante el tratamiento con estatinas²¹¹. CETP: proteína de transferencia de los ésteres de colesterol; CK: creatinina; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina kexina 9; ULN: límite superior de la normalidad.

^aEstatina eficaz como atorvastatina o rosuvastatina.

^bReiner et al. (2011).

cicio y mantener la salud mental, independientemente de que los expertos estén involucrados directamente en la atención a los pacientes como miembros del equipo o sean médicos y enfermeras formados específicamente para ello⁴⁴⁷.

La adopción de estrategias eficaces para ayudar a los pacientes a cambiar sus hábitos de vida se ha facilitado con el desarrollo de un sistema de taxonomía jerarquizada de los cambios conductuales⁴⁴⁸. Este sistema taxonómico se basa en una clasificación estandarizada

de las estrategias conductuales, que permite una descripción clara de las intervenciones complejas⁴⁴⁹ descritas en las publicaciones científicas y su traducción a la práctica clínica. En el cuadro 11 se muestran algunas técnicas útiles a la hora de aconsejar a los pacientes cómo cambiar sus hábitos de vida.

Cuadro 11

Consejos para mejorar la adherencia a los cambios en el estilo de vida

1. Explorar las motivaciones e identificar la ambivalencia. Sopesar los pros y los contras del cambio, evaluar y ayudar a la mejora de la autoeficacia y la confianza, evitar la discusión circular
2. Ofrecer apoyo y establecer una alianza con el paciente y su familia
3. Involucrar a la pareja, otros miembros del hogar o un cuidador que puedan tener influencia en el estilo de vida del paciente
4. Usar el método OARS (*Open-ended questions* —preguntas de final abierto—, *Affirmation* —afirmación—, *Reflective listening* —escucha reflexiva— y *Summarising* —resumir—; <http://www.smartrecovery.org/resources/UsingMlinSR.pdf>) cuando se trate de los cambios conductuales
5. Adaptar el consejo a la cultura, las costumbres y la situación personal del paciente
6. Usar para el cambio el sistema de objetivos negociados SMART (Específicos, Medibles, Alcanzables, Realistas y Oportunos). Hacer un seguimiento de los objetivos y una valoración conjunta del progreso

Además, es importante tener en cuenta que algunos de los siguientes aspectos pueden actuar como barrera a la hora de adoptar cambios en el estilo de vida:

- Las opciones saludables no son siempre opciones fáciles.
- El nivel socioeconómico y cultural y los factores ambientales tienen influencia en los cambios conductuales.
- El calendario propuesto por el médico para llevar a cabo los cambios en el estilo de vida puede no adecuarse al de la persona a la que se está tratando de ayudar.
- Ayudar a las personas a cambiar requiere dedicación, ayuda y seguimiento por parte de los profesionales de la salud.
- Las personas pueden tener un sentimiento ambivalente hacia la adopción de cambios en su estilo de vida que es necesario explorar.

11.2. Adherencia a la medicación

A pesar de la enorme evidencia que avala la eficacia de las estatinas en la prevención primaria y secundaria, la adherencia al tratamiento sigue siendo una barrera constante para lograr los objetivos terapéuticos y varios estudios han demostrado que se mantiene por debajo del 50%. La adherencia disminuye a medida que se alarga la duración del tratamiento⁴⁵⁰⁻⁴⁵⁴; este efecto es más pronunciado en el contexto de la prevención primaria de la ECV, con tasas de abandono de las estatinas de hasta un 77% en 2 años. La adherencia de los pacientes incluidos en los estudios clínicos es mejor que la de los tratados en la práctica diaria^{455,456}. Como cabe esperar, esta falta de adherencia tiene gran impacto en costes sanitarios, morbilidad, reingresos y mortalidad⁴⁵⁷⁻⁴⁶¹. La baja adherencia afecta también a otros fármacos hipolipemiantes y a todos los fármacos usados en la prevención de la ECV, tal como se ha demostrado en una revisión sistemática y metanálisis⁴⁶².

Los motivos de la falta de adherencia son múltiples e incluyen ideas erróneas sobre la tolerabilidad, tanto de los pacientes como de los profesionales. Estos problemas impiden que los pacientes puedan obtener el máximo beneficio del tratamiento.

En 2014 se produjo en Reino Unido una controversia entre los médicos de atención primaria (MAP) y otros médicos⁴⁶³ provocada por las recomendaciones actualizadas del NICE, que indicaban la conveniencia de prescribir atorvastatina 20 mg en prevención primaria

de ECV a todas las personas con un riesgo absoluto de ECV calculado a 10 años \geq 10% según el sistema de cálculo QRISK2 (<http://www.nice.org.uk/guidance/cg181>). Si a esto se suma la controversia generada por el estudio de Abramson et al.^{464,465} sobre el análisis de los efectos adversos de las estatinas, que posteriormente fue corregido, no es de extrañar que los MAP mostraran cierto grado de resistencia a seguir las indicaciones del NICE. Cuando falta consenso local sobre la prescripción de estatinas en prevención primaria, los MAP pueden estar menos inclinados a recetarlas y a animar a los pacientes a adherirse al tratamiento, sobre todo si se producen efectos adversos menores.

Se han propuesto varios modelos empíricos de conductas saludables y teorías sobre los cambios en el estilo de vida que pueden predecir la adherencia, como los modelos *Theory of Planned Behaviour*⁴⁶⁶ y *Health Belief Model*⁴⁶⁷. Los estudios que han investigado la adherencia a las medicaciones de larga duración han identificado algunos factores, como la elevada susceptibilidad, la gravedad de la condición clínica, una convicción fuerte y un buen grado de autoeficacia, como indicadores de buena adherencia, mientras que tener hábitos de vida poco saludables y escaso control percibido de la conducta se han asociado a mala adherencia^{468,469}. No obstante, estos modelos teóricos son limitados porque no tienen en cuenta factores importantes de tipo social y económico, factores del sistema sanitario y factores relacionados con el tratamiento. Recientemente, el modelo teórico COM-B⁴⁷⁰, desarrollado por Michie et al.⁴⁷¹, con una visión más amplia sobre los factores que influyen en la adherencia, ha propuesto un marco para la evaluación y el control de la adherencia basado en la interacción entre la capacidad (definida como la capacidad psicológica y física de un individuo de iniciar un comportamiento), las oportunidades (definidas como los factores que el individuo no domina) y las motivaciones.

Se han identificado algunos predictores de la falta de adherencia al tratamiento con estatinas^{450,472-474} como: la prescripción en prevención primaria comparada con la prescripción a pacientes con enfermedad o múltiples factores de riesgo, los ingresos económicos bajos, la edad avanzada, el uso de regímenes farmacológicos múltiples y complejos, el coste económico y los olvidos debidos a la ausencia de síntomas o a comorbilidades psicológicas. Además, se han investigado los motivos de las reticencias para recoger la primera prescripción de estatina en una encuesta telefónica transversal realizada en California a partir de los participantes en un ECA⁴⁷⁵. Las razones más frecuentemente aducidas fueron preocupaciones generales en relación con la medicación, la intención de probar medidas en el estilo de vida antes de iniciar un tratamiento farmacológico y el temor a los efectos adversos; no obstante, una proporción significativa de los encuestados adujo problemas económicos, no entender por qué razón tenía que tomar la medicación y desconocer los beneficios esperables (lo que subraya la necesidad de mejorar la relación entre los profesionales de la salud y sus pacientes y la existencia de una mala alfabetización en salud). La alfabetización en salud se puede definir como «la capacidad de las personas para obtener, procesar y entender la información básica sobre la salud y los servicios que necesita para tomar las decisiones adecuadas sobre la salud» (<http://nmlm.gov/outreach/consumer/hlthlit.html>).

La mala alfabetización en salud es un problema especialmente importante en la adherencia al tratamiento⁴⁷⁵. Los pacientes ancianos y los que tienen un nivel socioeconómico bajo y enfermedades crónicas son especialmente vulnerables. Estos pacientes pueden hacerse un lío, sobre todo cuando siguen pautas farmacológicas complejas que incluyen varios medicamentos (polimedicación) que hay que tomar más de una vez al día. Algunos aspectos importantes que pueden mejorar el beneficio que obtienen los pacientes de las intervenciones en la salud son los siguientes⁴⁷⁶:

1. Buenas dotes de comunicación interpersonal (contacto visual directo, estilo cálido) y actitud empática y sin juzgar al paciente.
2. Ofrecer instrucciones claras y simples sobre el tratamiento farmacológico respaldadas por instrucciones escritas, que también puedan consultarse por el cónyuge o persona responsable.

Debe saber y hacer

Como información importante sobre el diagnóstico, tratamientos esenciales y control de las medicaciones prescritas

Es bueno que sepa y haga

Información que se puede dar, pero que puede esperar a la segunda visita

No es necesario ahora, hacerlo más tarde

Proporcionar información, usando trípticos, folletos o recursos de internet, sobre servicios adicionales que se puede ofrecer

Figura 8. Priorización de la información cuando se asesora a los pacientes.

3. Hablar despacio y de manera sencilla, sin utilizar jerga médica a la hora de dar las instrucciones.
4. Limitar el número de instrucciones a un máximo de 3 puntos: principio de «debe saberlo» (figura 8).
5. Usar el método de enseñanza escolar para confirmar que se ha entendido todo; por ejemplo, «me gustaría estar seguro de que me he explicado claramente. Vamos a repasar lo que acabamos de hablar. ¿Cuáles son las 3 estrategias que van a ayudarle a mantener bajo su colesterol?».
6. Utilizar materiales de apoyo, como imágenes, vídeos o grabaciones, para mejorar la atención (figura 9).
7. Animar a hacer preguntas y discutir: incluir a la familia u otras personas importantes para el paciente.
8. Las habilidades para la entrevista motivacional pueden ser útiles para comunicarse con los pacientes que son ambivalentes o que están en contra de iniciar o continuar un tratamiento farmacológico^{37,477}.

Nombre de los comprimidos	Para qué sirven	 Mañana/desayuno	 Mediodía/almuerzo	 Tarde/cena	 Noche/antes de acostarse
Lisinopril 20 mg 1 pastilla al día	Presión arterial 				
Simvastatina 40 mg 1 pastilla antes de acostarse	Colesterol 				
Metmorfina 500 mg 2 pastillas 2 veces al día	Diabetes 				
Gabapentino 300 mg 1 pastilla cada 8 horas	Dolor neurálgico 				
Aspirina 81 mg 1 pastilla al día	Corazón 				

Figura 9. Imágenes para mejorar la memoria.

- a. Aconsejar a los pacientes usando el método OARS (cuadro 11).
 - b. Usar el modelo de «obtener-proporcionar-obtener» para adaptar la información que se ofrece (obtener lo que el paciente quiere saber, proporcionar esa información, obtener del paciente cómo va a usar este nuevo conocimiento en su provecho).
 - c. Reconocer y reflejar la resistencia del paciente.
 - d. Ofrecer apoyo a la autonomía del paciente para que tome sus propias decisiones sobre la salud y el tratamiento.
 - e. Explorar la ambivalencia del paciente sobre adherirse a la medicación.
 - f. Desarrollar un plan de acción conjunto y compartir la toma de decisiones.
9. Ayudar a establecer un buen nivel de autoeficacia y confianza aprovechando la teoría social del aprendizaje⁴⁷⁸.

La capacidad para identificar a los pacientes con poca alfabetización en salud es muy importante. Algunos indicadores son: la búsqueda de ayuda cuando la enfermedad ya está muy avanzada, la falta de discurso lógico a la hora de explicar las preocupaciones, la utilización de excusas del tipo «he olvidado mis gafas» para disimular la vergüenza sobre el bajo nivel educativo, ser pasivo o agresivo y olvidar las citas.

En la revisión Cochrane de 2010⁴⁷⁹ sobre las intervenciones dirigidas a mejorar la adherencia, se han examinado las estrategias empleadas en los tratamientos hipolipemiantes, como el uso de recordatorios, la simplificación de los regímenes terapéuticos y la información y formación educativa. Las intervenciones más eficaces fueron los recordatorios (utilización de alarmas, conectar la toma del medicamento con otras tareas que ayuden a recordar y llamadas telefónicas de las enfermeras). Los sistemas de recordatorio tienen la ventaja de que pueden desarrollarse con ayuda de la nueva tecnología (mensajes de texto, internet y aplicaciones para móviles o tabletas de automonitoreización y asistencia en el tratamiento). La investigación sobre la adherencia en esta área es escasa, sobre todo porque no ha mantenido el paso de los rápidos avances en la tecnología⁴⁸⁰; no obstante, estos métodos pueden ser útiles en el futuro cuando se tenga una base de conocimiento más sólida.

La prescripción de una estatina debe hacerse mediante un enfoque de toma de decisiones compartida⁴⁸¹ que comprometa al paciente a participar en el debate antes de iniciar el tratamiento, sobre todo cuando se trata de prevención primaria de la ECV. Este debate debe basarse en el cálculo del riesgo y una comunicación adecuada de este riesgo a los pacientes. Al involucrar al paciente, es probable que se motive su adherencia. El debate no debe centrarse exclusivamente en la prescripción de la estatina para controlar los lípidos; un enfoque integral debe incluir el abordaje de todos los aspectos relacionados con el estilo de vida y otros factores biomédicos que contribuyen al riesgo CV.

Una vez que se ha prescrito el tratamiento, la comunicación se debe centrar en la transmisión de los logros para alcanzar los objetivos, la valoración de la adherencia y las posibles razones de la falta de adherencia (p. ej., los efectos secundarios). En el área de las medicaciones hipolipemiantes en general y de las estatinas en particular, abundan las informaciones erróneas o que inducen a equívocos en los medios de comunicación. Muchos pacientes informan a los MAP sobre efectos adversos de las estatinas porque es más probable que puedan anticiparlos. No obstante, una revisión reciente de varios grandes ECA²¹³, con 83.880 pacientes que recibían tratamiento con estatina enmascarado y controlado con placebo, ha encontrado que solo una pequeña fracción de los efectos adversos descritos por los pacientes se podía atribuir realmente a la medicación. Este estudio ha calculado el valor de PSN, que se define como la proporción de síntomas no atribuible a la acción farmacológica. Este parámetro es una medida útil para los MAP, ya que pueden utilizarlo para orientar a sus pacientes sobre si los síntomas que padecen tienen relación con el efecto farmacológico de las estatinas o no.

Recientemente se han presentado resultados prometedores en la mejora de la adherencia utilizando una combinación farmacológica de dosis fija o policomprimidos, en prevención tanto primaria como secundaria. El estudio UMPIRE⁴⁸² ha comparado una estrategia de combinación de dosis fija que contenía ácido acetilsalicílico, una estatina y un fármaco antihipertensivo con el tratamiento convencional para prevención primaria y secundaria en 2.004 pacientes aleatorizados en India y Europa. A los 15 meses se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la intervención y el tratamiento convencional en cuanto a la adherencia descrita por los propios pacientes, los valores de presión arterial y el cLDL. El estudio FOCUS⁴⁸³ tuvo una fase inicial transversal dirigida a identificar los factores que contribuían a la falta de adherencia en 2.118 pacientes de 5 países de Sudamérica y Europa que habían tenido un IM. En la segunda fase, se aleatorizó a 695 pacientes identificados en la primera fase a recibir un policomprimido con ácido acetilsalicílico, estatina y ramipril en dosis variables o los 3 fármacos por separado. La adherencia se cuantificó a partir del cuestionario de Morisky-Green y el recuento de pastillas y a los 9 meses fue significativamente superior en el grupo de intervención que en el de tratamiento convencional. Los factores asociados a la falta de adherencia identificados en la primera fase fueron: juventud, depresión, régimen terapéutico complejo, escasa cobertura del seguro médico y escaso apoyo social.

Teniendo en cuenta los beneficios en la adherencia obtenidos utilizando dosificaciones simplificadas, tal como ha demostrado una revisión Cochrane sobre intervenciones para mejorar la seguridad y la eficacia de los medicamentos utilizados por los consumidores⁴⁸⁴, tiene sentido que un único comprimido con múltiples medicaciones pueda mejorar la adherencia. Según esta revisión, también es útil usar programas de automonitoreización, además de que las farmacias controlen regularmente las medicaciones prescritas para eliminar las innecesarias.

Muchos de los estudios incluidos en la revisión Cochrane sobre intervenciones para mejorar la adherencia⁴⁸⁰ se han basado en el apoyo de profesionales aliados, como las enfermeras y los farmacéuticos, a la hora de realizar intervenciones complejas; este apoyo incluye seguimiento telefónico, visitas intercaladas y monitorización de las prescripciones repetidas. Las intervenciones revisadas pueden ser difíciles de reproducir en la práctica clínica diaria debido al coste y la disponibilidad de personal. Una estrategia que puede ser más rentable para mejorar la adherencia en la práctica diaria es la que se basa en el apoyo de personas no profesionales del contexto social del paciente, como el cónyuge, otros familiares, cuidadores o grupos de apoyo dentro de la comunidad.

En el cuadro 12 se enumera una serie de consejos que usar al prescribir medicaciones múltiples para ayudar a los pacientes a mejorar su adherencia.

Cuadro 12

Trucos para mejorar la adherencia a los tratamientos farmacológicos múltiples

1. «Acordar» en lugar de «dictar» un régimen terapéutico al paciente y adaptarlo a su estilo de vida y sus necesidades personales
2. Reforzar las instrucciones verbales con instrucciones claras por escrito
3. Simplificar la pauta terapéutica y considerar una combinación de dosis fija cuando sea posible
4. Realizar una revisión regular de los medicamentos para minimizar la polifarmacia (o pedir ayuda al farmacéutico)
5. Promover la autovigilancia y utilizar la tecnología para los recordatorios
6. Proporcionar información sobre los efectos secundarios más frecuentes y discutir las estrategias de tratamiento
7. Involucrar en el tratamiento del paciente a la pareja, otros familiares o el cuidador

12. MENSAJES SOBRE QUÉ HACER Y QUÉ NO HACER

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
<i>Recomendaciones sobre estimación del riesgo</i>		
Se recomienda calcular el riesgo total utilizando un sistema de estimación del riesgo como el SCORE para adultos asintomáticos de más de 40 años sin evidencia de ECV, diabetes, ERC o hipercolesterolemia familiar	I	C
Se puede identificar a los pacientes con riesgo alto y muy alto por documentarse ECV, diabetes mellitus, enfermedad renal de moderada a grave, niveles muy altos de factores de riesgo individuales, hipercolesterolemia familiar o riesgo SCORE alto y es altamente prioritario darles asesoramiento intensivo sobre todos los factores de riesgo	I	C
<i>Recomendaciones sobre análisis de lípidos en la estimación del riesgo de enfermedad cardiovascular</i>		
Se debe usar el CT para calcular el riesgo CV total mediante el sistema SCORE	I	C
Se recomienda usar el cLDL como análisis lipídico principal en el cribado, la estimación del riesgo, el diagnóstico y el tratamiento. El cHDL es un potente factor de riesgo independiente y se recomienda usarlo en el algoritmo HeartScore	I	C
El colesterol no cHDL es un potente factor de riesgo independiente y se debe considerar como marcador de riesgo, sobre todo en personas con TG elevados	I	C
<i>Recomendaciones sobre análisis de lípidos en la caracterización de las dislipemias antes del tratamiento</i>		
Se debe usar el cLDL como principal análisis de lípidos	I	C
Se recomienda cuantificar el cHDL antes del tratamiento	I	C
Los TG añaden información sobre el riesgo y están indicados en el diagnóstico y la selección del tratamiento	I	C
Se recomienda calcular el colesterol no cHDL, sobre todo en personas con TG elevados	I	C
<i>Recomendaciones sobre análisis de lípidos como dianas terapéuticas para la prevención de la enfermedad cardiovascular</i>		
Se recomienda el cLDL como diana terapéutica principal	I	A
No se recomienda el cHDL como diana terapéutica	III	A
No se recomiendan los cocientes apoB/apoA, y colesterol no cHDL/cHDL como dianas terapéuticas	III	B
<i>Recomendaciones sobre los objetivos terapéuticos del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad</i>		
Para pacientes con riesgo CV muy alto ^c , se recomienda un objetivo de cLDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) o una reducción de al menos un 50% si la concentración basal ^d fuera 1,8-3,5 mmol/l (70-135 mg/dl)	I	B
Para pacientes de riesgo CV alto ^c , se recomienda un objetivo de cLDL < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) o una reducción de al menos un 50% si la concentración basal ^d fuera 2,6-5,2 mmol/l (100-200 mg/dl)	I	B
<i>Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia</i>		
Prescribir una estatina a la dosis máxima recomendada o la dosis máxima tolerada para conseguir el objetivo	I	A
<i>Recomendaciones sobre la detección y el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica</i>		
Se recomienda sospechar HF en pacientes con enfermedad coronaria antes de los 55 (varones) o los 60 años (mujeres), pacientes con familiares con ECV prematura mortal o no mortal o con xantomas tendinosos y sujetos con cLDL muy elevado (adultos, > 5 mmol/l [190 mg/dl]; niños, > 4 mmol/l [150 mg/dl])	I	C
Se recomienda el cribado familiar en cascada cuando se diagnostique un caso índice de HF	I	C
Se recomienda tratar a los pacientes con HF con dosis altas de estatinas, normalmente combinadas con ezetimiba	I	C
En niños, se recomienda hacer las pruebas desde los 5 años o antes si se sospecha HF homocigótica	I	C
<i>Recomendaciones sobre el tratamiento de la dislipemia en ancianos</i>		
Se recomienda el tratamiento con estatinas para los ancianos con ECV establecida, igual que en pacientes jóvenes	I	A
<i>Recomendaciones sobre el tratamiento de la dislipemia en la diabetes</i>		
Para todo paciente con diabetes mellitus tipo 1 y microalbuminuria y/o enfermedad renal, se recomienda reducir el cLDL (por lo menos un 50%) con estatinas como fármacos de primera elección, independientemente de la concentración basal de cLDL	I	C
Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y ECV o ERC y aquellos que no tienen ECV pero son mayores de 40 años y presentan 1 o más factores de riesgo de ECV o marcadores de daño en órgano diana, se recomienda un objetivo de cLDL < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) y unos objetivos secundarios de colesterol no cHDL < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) y apoB < 80 mg/dl	I	B
Para todo paciente con diabetes mellitus tipo 2 sin otros factores de riesgo ni evidencia de daño en órgano diana, el objetivo principal es cLDL < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl). Los objetivos secundarios son colesterol no cHDL < 3,4 mmol/l (< 130 mg/dl) y apoB < 100 mg/dl	I	B
<i>Recomendaciones sobre el tratamiento hipolipemiente para pacientes con síndrome coronario agudo o sometidos a intervención coronaria percutánea</i>		
Se recomienda iniciar o continuar el tratamiento con dosis altas de estatinas precozmente tras el ingreso de todo paciente con SCA sin contraindicaciones o historia de intolerancia, independientemente del valor inicial de cLDL	I	A
<i>Recomendaciones sobre el tratamiento de la dislipemia en la insuficiencia cardíaca y las valvulopatías</i>		
No se recomienda el tratamiento hipocolesterolemizante con estatinas (aunque tampoco es perjudicial) para pacientes con insuficiencia cardíaca en ausencia de otras indicaciones	III	A
No se recomienda el tratamiento hipocolesterolemizante para pacientes con estenosis valvular aórtica sin enfermedad coronaria en ausencia de otras indicaciones	III	A

12. Mensajes sobre qué hacer y qué no hacer (continuación)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
<i>Recomendaciones sobre el tratamiento de la dislipemia en las enfermedades autoinmunitarias</i>		
No se recomienda el uso universal de fármacos hipolipemiantes	III	C
<i>Recomendaciones sobre el tratamiento de los lípidos para pacientes con enfermedad renal crónica de moderada a grave</i>		
Se debe considerar a los pacientes con ERC en fase 3-5 como en riesgo CV alto o muy alto	I	A
Está indicado el uso de estatinas o la combinación estatina/ezetimiba para pacientes con ERC no dependientes de diálisis	I	A
No se debe iniciar el tratamiento con estatinas para pacientes con ERC dependientes de diálisis que no tengan ECV aterosclerótica	III	A
<i>Recomendaciones sobre fármacos hipolipemiantes para pacientes con enfermedad arterial periférica (incluida la enfermedad carotídea)</i>		
La EAP es una condición de riesgo muy alto y se recomienda el tratamiento hipolipemiente (fundamentalmente estatinas)	I	A
<i>Recomendaciones sobre fármacos hipolipemiantes en prevención primaria y secundaria del accidente cerebrovascular</i>		
Se recomienda tratamiento con estatinas para alcanzar los objetivos terapéuticos establecidos para pacientes con riesgo CV alto o muy alto en prevención primaria del accidente cerebrovascular	I	A
Se recomienda tratamiento hipolipemiente para los pacientes con otras manifestaciones de ECV para prevención primaria del accidente cerebrovascular	I	A
Se recomienda el tratamiento intensivo con estatinas para pacientes con historia de accidente cerebrovascular isquémico no cardioembólico o AIT para la prevención secundaria del accidente cerebrovascular	I	A

AIT: accidente isquémico transitorio; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; HF: hipercolesterolemia familiar; TG: triglicéridos.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

13. APÉNDICE

Comité de la ESC para la Práctica de las Guías (CPG)

José Luis Zamorano (moderador) (España), Victor Aboyans (Francia), Stephan Achenbach (Alemania), Stefan Agewall (Noruega), Lina Badimon (España), Gonzalo Barón-Esquivias (España), Helmut Baumgartner (Alemania), Jeroen J. Bax (Países Bajos), Héctor Bueno (España), Scipione Carerj (Italia), Veronica Dean (Francia), Çetin Erol (Turquía), Donna Fitzsimons (Reino Unido), Oliver Gaemperli (Suiza), Paulus Kirchhof (Reino Unido/Alemania), Philippe Kolh (Bélgica), Patrizio Lancellotti (Bélgica), Gregory Y.H. Lip (Reino Unido), Petros Nihoyannopoulos (Reino Unido), Massimo F. Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Marco Roffi (Suiza), Adam Torbicki (Polonia), António Vaz Carneiro (Portugal) y Stephan Windecker (Suiza).

Sociedades Nacionales de Cardiología de la ESC implicadas activamente en el proceso de revisión de la Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias

Alemania: Sociedad Alemana de Cardiología, Ulrich Kintscher; **Antigua República Yugoslava de Macedonia:** Sociedad Macedonia de Cardiología, Sasko Kedev; **Armenia:** Asociación Armenia de Cardiólogos, Parounak H. Zelveian; **Austria:** Sociedad Austriaca de Cardiología, Peter Siostrzonek; **Azerbaiyán:** Sociedad Azerbaiyana de Cardiología, Firdovsi Ibrahimov; **Bélgica:** Sociedad Belga de Cardiología, Marc J. Claeys; **Bielorrusia:** Sociedad Científica Bielorrusa de Cardiólogos, Volha Sujayeva; **Bosnia y Herzegovina:** Asociación de Cardiólogos de Bosnia y Herzegovina, Belma Pojskić; **Bulgaria:** Sociedad Búlgara de Cardiología, Arman Postadzhiyan; **Chipre:** Sociedad Chipriota de Cardiología, George C. Georgiou; **Croacia:** Sociedad Croata de Cardiología, Davor Miličić; **Dinamarca:** Sociedad Danesa de Cardiología, Christian Klausen; **Eslovaquia:** Sociedad Eslovaca de Cardiología, Daniel Pella; **Eslovenia:** Sociedad Eslovaca de Cardiología, Zlatko Fras; **España:** Sociedad Española de Cardiología, Domingo Marzal; **Estonia:** Sociedad Estonia de Cardiología, Margus Viigimaa; **Federación Rusa:** Sociedad Rusa de Cardiología, Marat Ezhov; **Finlandia:** Sociedad Finlandesa de Cardiología, Kari Kervinen; **Francia:** Sociedad Francesa de Cardiología, Jean Ferrières; **Georgia:** Sociedad Georgiana de Cardiología, Shalva

Petriashvili; **Grecia:** Sociedad Cardiológica Helénica, Loukianos Rallidis; **Hungría:** Sociedad Húngara de Cardiología, Róbert Gábor Kiss; **Irlanda:** Sociedad Irlandesa de Cardiología, Vincent Maher; **Islandia:** Sociedad Islandesa de Cardiología, Thorarinn Guðnason; **Israel:** Sociedad del Corazón de Israel, Yaakov Henkin; **Italia:** Federación Italiana de Cardiología, Gian Francesco Mureddu; **Kazajistán:** Asociación de Cardiólogos de Kazajistán, Aisulu Mussagaliev; **Kirguistán:** Sociedad de Cardiología de Kirguistán, Erkin Mirrakhimov; **Kosovo:** Sociedad de Cardiología de Kosovo, Pranvera Ibrahim; **Letonia:** Sociedad Letona de Cardiología, Gustavs Latkovskis; **Libia:** Sociedad Libia de Cardiología, Hisham Ben Lamin; **Lituania:** Sociedad Lituana de Cardiología, Rimvydas Slapikas; **Luxemburgo:** Sociedad de Cardiología de Luxemburgo, Laurent Visser; **Malta:** Sociedad Maltesa de Cardiología, Philip Dingli; **Moldavia:** Sociedad Moldava de Cardiología, Victoria Ivanov; **Noruega:** Sociedad Noruega de Cardiología, Anders Hovland; **Países Bajos:** Sociedad Holandesa de Cardiología, Janneke Wittekoek; **Polonia:** Sociedad Polaca de Cardiología, Andrzej Rynkiewicz; **Portugal:** Sociedad Portuguesa de Cardiología, Quiteria Rato; **Reino Unido:** Sociedad Cardiovascular Británica, David Wald; **República Checa:** Sociedad Checa de Cardiología, Hana Rosolova; **San Marino:** Sociedad de Cardiología de San Marino, Marco Zavatta; **Serbia:** Sociedad de Cardiología de Serbia, Milan A. Nedeljkovic; **Suecia:** Sociedad Sueca de Cardiología, Lennart Nilsson; **Suiza:** Sociedad Suiza de Cardiología, Francois Mach; **Túnez:** Sociedad Tunecina de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Faouzi Addad; **Turquía:** Sociedad Turca de Cardiología, Meral Kayıkcıoğlu; **Ucrania:** Asociación Ucraniana de Cardiología, Olena Mitchenko.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. Eur Heart J. 2015;36:2696–705.
2. Cooney MT, Dudina A, Whincup P, Capewell S, Menotti A, Jousilahti P, Njølstad I, Oganov R, Thomsen T, Tverdal A, Wedel H, Wilhelmsen L, Graham I. Reevaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and highrisk preventive strategies. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2009;16:541–9.
3. Liu K, Daviglus ML, Loria CM, Colangelo LA, Spring B, Moller AC, Lloyd-Jones DM. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. Circulation. 2012;125:996–1004.

4. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization, 2004.
5. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization, 2011.
6. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syv anne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635–701.
7. Mistry H, Morris S, Dyer M, Kotseva K, Wood D, Buxton M. Cost-effectiveness of a European preventive cardiology programme in primary care: a Markov modelling approach. *BMJ Open*. 2012;2. pii: e001029.
8. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics, 2012. Brussels: European Heart Network, 2012.
9. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, Finkelstein EA, Hong Y, Johnston SC, Khara A, Lloyd-Jones DM, Nelson SA, Nichol G, Orenstein D, Wilson PW, Woo YJ. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:933–44.
10. McConnachie A, Walker A, Robertson M, Marchbank L, Peacock J, Packard CJ, Cobbe SM, Ford I. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. *Eur Heart J*. 2014;35:290–8.
11. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, Yeo W, Payne N. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess*. 2007;11:1–160, iii–iv.
12. Plans-Rubio P. The cost effectiveness of statin therapies in Spain in 2010, after the introduction of generics and reference prices. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10:369–82.
13. Bjorck L, Rosengren A, Bennett K, Lappas G, Capewell S. Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002. *Eur Heart J*. 2009;30:1046–56.
14. Aspelund T, Gudnason V, Magnusdottir BT, Andersen K, Sigurdsson G, Thorsson B, Steingrimsdottir L, Critchley J, Bennett K, O'Flaherty M, Capewell S. Analysing the large decline in coronary heart disease mortality in the Icelandic population aged 25–74 between the years 1981 and 2006. *PLoS One*. 2010;5:e13957.
15. Pereira M, Azevedo A, Lunet N, Carreira H, O'Flaherty M, Capewell S, Bennett K. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Portugal between 1995 and 2008. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:634–42.
16. Unal B, Sozmen K, Arif K, Gerceklioglu G, Altun DU, Simsek H, Doganay S, Demiral Y, Aslan O, Bennett K, O'Flaherty M, Capewell S, Critchley J. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Turkey between 1995 and 2008. *BMC Public Health*. 2013;13:1135.
17. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*. 2015;372:1333–41.
18. Cobiac LJ, Magnus A, Lim S, Barendregt JJ, Carter R, Vos T. Which interventions offer best value for money in primary prevention of cardiovascular disease? *PLoS One*. 2012;7:e41842.
19. Collins M, Mason H, O'Flaherty M, Guzman-Castillo M, Critchley J, Capewell S. An economic evaluation of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in England: a policy modeling study. *Value Health*. 2014;17:517–24.
20. Mason H, Shoaibi A, Ghandour R, O'Flaherty M, Capewell S, Khatib R, Jabr S, Unal B, S ozmen K, Arfa C, Aissi W, Ben Romdhane H, Fouad F, Al-Ali R, Husseini A. A cost effectiveness analysis of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in four Eastern Mediterranean countries. *PLoS One*. 2014;9:e84445.
21. O'Keefe C, Kabir Z, O'Flaherty M, Walton J, Capewell S, Perry IJ. Modelling the impact of specific food policy options on coronary heart disease and stroke deaths in Ireland. *BMJ Open*. 2013;3. pii: e002837.
22. Moreira PV, Baraldi LG, Moubarac JC, Monteiro CA, Newton A, Capewell S, O'Flaherty M. Comparing different policy scenarios to reduce the consumption of ultra-processed foods in UK: impact on cardiovascular disease mortality using a modelling approach. *PLoS One*. 2015;10:e0118353.
23. Neyt M, De Laet C, Van Brabant H, Franco O, Ramaekers D. Cost-effectiveness of statins in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and economic analysis for Belgium. *Acta Cardiol*. 2009;64:1–10.
24. Peura P, Martikainen J, Soini E, Hallinen T, Niskanen L. Cost-effectiveness of statins in the prevention of coronary heart disease events in middle-aged Finnish men. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:1823–32.
25. Ito MK, Nanchen D, Rodondi N, Paccada F, Waerber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Statins for cardiovascular prevention according to different strategies: a cost analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11:33–44.
26. Stevanovic J, O'Prinsen AC, Verheggen BG, Schuiling-Veninga N, Postma MJ, Pechlivanoglou P. Economic evaluation of primary prevention of cardiovascular diseases in mild hypertension: a scenario analysis for the Netherlands. *Clin Ther*. 2014;36:368–84.e5.
27. Wisloff T, Selmer RM, Halvorsen S, Fr ethheim A, Norheim OF, Kristiansen IS. Choice of generic antihypertensive drugs for the primary prevention of cardiovascular disease—a cost-effectiveness analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:26.
28. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, Mass o-González EL, Jiménez FJ, Perk J, Steg PG, De Backer G, Rodríguez-Artalejo F. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J*. 2011;32:2143–52.
29. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Reiner Z, Keil U. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:530–40.
30. Cherry SB, Benner JS, Hussein MA, Tang SS, Nichol MB. The clinical and economic burden of nonadherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy in hypertensive patients. *Value Health*. 2009;12:489–97.
31. Corrao G, Scotti L, Zambon A, Baio G, Nicotra F, Conti V, Capri S, Tragni E, Merlino L, Catapano AL, Mancina G. Cost-effectiveness of enhancing adherence to therapy with statins in the setting of primary cardiovascular prevention. Evidence from an empirical approach based on administrative databases. *Atherosclerosis*. 2011;217:479–85.
32. Dragomir A, Cote R, Roy L, Blais L, Lalonde L, Berard A, Perreault S. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care*. 2010;48:418–25.
33. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326:1419.
34. Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet*. 2006;368:679–86.
35. van Gils PF, Over EA, Hamberg-van Reenen HH, de Wit GA, van den Berg M, Schuit AJ, Engelfriet PM. The poly pill in the primary prevention of cardiovascular disease: cost-effectiveness in the Dutch population. *BMJ Open*. 2011;1:e000363.
36. Frieden TR. A framework for public health action: the health impact pyramid. *Am J Public Health*. 2010;100:590–5.
37. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*. 2011;86:304–14.
38. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Public Health Guidance 25. June 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph25>.
39. Capewell S, Ford ES, Croft JB, Critchley JA, Greenlund KJ, Labarthe DR. Cardiovascular risk factor trends and potential for reducing coronary heart disease mortality in the United States of America. *Bull World Health Org*. 2010;88:120–30.
40. Mozaffarian D, Capewell S. United Nations' dietary policies to prevent cardiovascular disease. *BMJ*. 2011;343:d5747.
41. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743–53.
42. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987–1003.
43. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*. 2007;93:172–6.
44. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, Brindle P. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336:1475–82.
45. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105:310–5.
46. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118:2243–51.
47. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007;297:611–9.
48. Ferrario M, Chiodini P, Chambless LE, Cesana G, Vanuzzo D, Panico S, Segna R, Pilotto L, Palmieri L, Giampaoli S. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation. *Int J Epidemiol*. 2005;34:413–21.
49. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Sorlie P, Stone NJ, Wilson PW, Jordan HS, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S49–S73.
50. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, Azziz F, Cifkova R, Di Cesare M, Eriksen L, Farzadfar F, Ikeda N, Khalili D, Khang YH, Lanska V, León-Mun oz L, Magliano D, Msysamboza KP, Oh K, Rodríguez-Artalejo F, Rojas-Martinez R, Shaw JE, Stevens GA, Tolstrup J, Zhou B, Salomon JA, Ezzati M, Danaei G. 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.
51. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1209–27.
52. Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation*. 2010;122:300–10.

53. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, Wolf PA, Levy D. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*. 2006;113:791-8.
54. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, DeBacker G, De Bacquer D, Tell GS, Njolstad I, Graham IM. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:1093-103.
55. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmssen L, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham IM. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis*. 2009;206:611-6.
56. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:304-14.
57. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J*. 2015;36:2446-53.
58. Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, Leening MJ, Vliegenthart R, Verwoert GC, Krestin GP, Oudkerk M, de Maat MP, Leebeek FW, Mattace-Raso FU, Lindemans J, Hofman A, Steyerberg EW, van der Lugt A, van den Meiracker AH, Witteman JC. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156:438-44.
59. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308:788-95.
60. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F, De Carlo M, Gallino A, Landmesser U, Laurent S, Lekakis J, Mikhailidis DP, Naka KK, Protogerou AD, Rizzoni D, Schmidt-Trucksäss A, Van Bortel L, Weber T, Yamashina A, Zimlichman R, Boutouyrie P, Cockcroft J, O'Rourke M, Park JB, Schillaci G, Sillesen H, Townsend RR. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241:507-32.
61. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:485-94.
62. Brugs J, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;338:b2376.
63. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Luca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.
64. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalo N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. 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;376:1670-81.
65. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. 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*. 2015;385:1397-405.
66. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. 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.
67. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Descamps OS, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskiran MR, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Wiklund O. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:655-66.
68. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1769-81.
69. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixsen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2437-45.
70. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-16.
71. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW, Edleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF. 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;129(25 Suppl 2):S1-S45.
72. Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A, Weykamp C, Baum H, Pulkki K, von Eckardstein A, De Bacquer D, Borén J, Wiklund O, Laitinen P, Oosterhuis WP, Cobbaert C. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis*. 2014;233:83-90.
73. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9:258-70.
74. Mihaz C, Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9:271-80.
75. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014;384:626-35.
76. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2013;34:1826-33.
77. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with and without diabetes: 58 434 individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem*. 2011;57:482-9.
78. Marti-Soler H, Gubelmann C, Aeschbacher S, Alves L, Bobak M, Bongard V, Clays E, de Gaetano G, Di Castelnuovo A, Elosua R, Ferrières J, Guessous I, Igländ J, Jørgensen T, Nikitin Y, O'Doherty MG, Palmieri L, Ramos R, Simons J, Sulo G, Vanuzzo D, Vila J, Barros H, Borglykke A, Conen D, De Bacquer D, Donfrancesco C, Gaspoz JM, Giampaoli S, Giles GG, Iacoviello L, Kee F, Kubinova R, Maluyutina S, Marrugat J, Prescott E, Ruidavets JB, Scragg R, Simons LA, Tamosiunas A, Tell GS, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Seasonality of cardiovascular risk factors: an analysis including over 230 000 participants in 15 countries. *Heart*. 2014;100:1517-23.
79. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS, Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014;349:g4356.
80. JBS3. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart*. 2014;100(Suppl 2):ii1-ii67.
81. Knopffholz J, Disserol CC, Pierin AJ, Schirr FL, Streisky L, Takito LL, Massucheto Ledesma P, Faria-Neto JR, Olandoski M, da Cunha CL, Bandeira AM. Validation of the Friedewald formula in patients with metabolic syndrome. *Cholesterol*. 2014;2014:261878.
82. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
83. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, Butterworth AS, Sarwar N, Wormser D, Saleheen D, Ballantyne CM, Psaty BM, Sundström J, Ridker PM, Nagel D, Gillum RF, Ford I, Ducimetiere P, Kiechl S, Koenig W, Dullaart RP, Assmann G, D'Agostino RB Sr, Dagenais GR, Cooper JA, Kromhout D, Onat A, Tipping RW, Gómez-de-la-Cámara A, Rosengren A, Sutherland SE, Gallacher J, Fowkes FG, Casiglia E, Hofman A, Salomaa V, Barrett-Connor E, Clarke R, Brunner E, Jukema JW, Simons LA, Sandhu M, Wareham NJ, Khaw KT, Kauhanen J, Salonen JT, Howard WJ, Nordestgaard BG, Wood AM, Thompson SG, Boekholdt SM, Sattar N, Packard C, Gudnason V, Danesh J. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012;307:2499-506.
84. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, Simes RJ, Durrington P, Hitman GA, Welch KM, DeMicco DA, Zwinderman AH, Clearfield MB, Downs JR, Tonkin AM, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Kastelein JJ. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307:1302-9.
85. Robinson JG, Wang S, Jacobson TA. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and nonhigh-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Am J Cardiol*. 2012;110:1468-76.
86. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:427-36.
87. Triglyceride Coronary Disease Genetics, Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceridemediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*. 2010;375:1634-9.
88. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Gao C, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, Ganna A, Chen J, Buchkovich ML, Mora S, Beckmann JS, Bragg-Gresham JL,

- Chang HY, Demirkan A, Den Hertog HM, Donnelly LA, Ehret GB, Esko T, Feitosa MF, Ferreira T, Fischer K, Fontanillas P, Fraser RM, Freitag DF, Gurdasani D, Heikkilä K, Hyppönen E, Isaacs A, Jackson AU, Johansson A, Johnson T, Kaakinen M, Kettunen J, Kleber ME, Li X, Luan J, Lytikäinen LP, Magnusson PK, Mangino M, Mihailov E, Montasser ME, Müller-Nurasyid M, Nolte IM, O'Connell JR, Palmer CD, Perola M, Petersen AK, Sanna S, Saxena R, Service SK, Shah S, Shungin D, Sidore C, Song C, Strawbridge RJ, Surakka I, Tanaka T, Teslovich TM, Thorleifsson G, Van den Herik EG, Voight BF, Volcik KA, Wang LL, Wong A, Wu Y, Zhang W, Absher D, Asiki G, Barroso I, Been LF, Bolton JL, Bonnycastle LL, Brambilla P, Burnett MS, Cesana G, Dimitriou M, Doney AS, Döring A, Elliott P, Epstein SE, Eyjolfsson GI, Gigante B, Goodarzi MO, Grallert H, Graviton ML, Groves CJ, Hallmans G, Hartikainen AL, Hayward C, Hernandez D, Hicks AA, Holm H, Hung YJ, Illig T, Jones MR, Kaleebu P, Kastelein JJ, Khaw KT, Kim E, Klopp N, Komulainen P, Kumari M, Langenberg C, Lehtimäki T, Lin SY, Lindström J, Loos RJ, Mach F, McArdle WL, Meisinger C, Mitchell BD, Müller G, Nagaraja R, Narisu N, Nieminen TV, Nsubuga RN, Olfasson I, Ong KK, Palotie A, Papamarkou T, Pomilla C, Pouta A, Rader DJ, Reilly MP, Ridker PM, Rivadeneira F, Rudan I, Ruokonen A, Samani N, Scharnagl H, Seelye J, Silander K, Stancáková A, Stirrups K, Swift AJ, Tiret L, Uitterlinden AG, van Pelt LJ, Vedantam S, Wainwright N, Wijmenga C, Wild SH, Willemssen G, Wilsgaard T, Wilson JF, Young EH, Zhao JH, Adair LS, Arveiler D, Assimes TL, Bandinelli S, Bennett F, Bochud M, Boehm BO, Boomsma DI, Borecki IB, Bornstein SR, Bovet P, Burnier M, Campbell H, Chakravarti A, Chambers JC, Chen YD, Collins FS, Cooper RS, Danesh J, Dedoussis G, de Faire U, Feranil AB, Ferrières J, Ferrucci L, Freimer NB, Gieger C, Groop LC, Gudnason V, Gyllenstein U, Hamsten A, Harris TB, Hingorani A, Hirschhorn JN, Hofman A, Hovingh GK, Hsiung CA, Humphries SE, Hunt SC, Hveem K, Iribarren C, Järvelin MR, Jula A, Kähönen M, Kaprio J, Kesäniemi A, Kivimäki M, Kooner JS, Koudstaal PJ, Krauss RM, Kuh D, Kuusisto J, Kyvik KO, Laakso M, Lakka TA, Lind L, Lindgren CM, Martin NG, März W, McCarthy MI, McKenzie CA, Meneton P, Metspalu A, Moilanen L, Morris AD, Munroe PB, Njølstad I, Pedersen NL, Power C, Pramstaller PP, Price JF, Psaty BM, Quertermous T, Rauramaa R, Saleheen D, Salomaa V, Sanghera DK, Saramies J, Schwarz PE, Sheu WH, Shuldiner AR, Siegbahn A, Spector TD, Stefansson K, Strachan DP, Tayo BO, Tremoli E, Tuomilehto J, Uusitupa M, van Duijn CM, Vollenweider P, Wallentin L, Wareham NJ, Whitfield JB, Wolffenbutter BH, Alshuler D, Ordovas JM, Boerwinkle E, Palmer CN, Thorsteinsdottir U, Chasman DI, Rotter JI, Franks PW, Ripatti S, Cupples LA, Sandhu MS, Rich SS, Boehnke M, Deloukas P, Mohlke KL, Ingelsson E, Abecasis GR, Daly MJ, Neale BM, Kathiresan S. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet.* 2013;45:1345-52.
89. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, Dale CE, Padmanabhan S, Finan C, Swerdlow DI, Tragante V, van Iperen EP, Sivapalaratnam S, Shah S, Elbers C, Shah T, Engmann J, Giambartolomei C, White J, Zabaneh D, Sofat R, McLachlan S, UCLEB consortium, Doevandans PA, Balmforth AJ, Hall AS, North KE, Almqvora B, Hoogeveen RC, Cushman M, Fornage M, Patel SR, Redline S, Siscovick DS, Tsai MY, Karzewski KJ, Hofker MH, Verschuren WM, Bots ML, van der Schouw YT, Melander O, Dominiczak AF, Morris R, Ben-Shlomo Y, Price J, Kumari M, Baumert J, Peters A, Thorand B, Koenig W, Gaunt TR, Humphries SE, Clarke R, Watkins H, Farrall M, Wilson JG, Rich SS, de Bakker PI, Lange LA, Davey Smith G, Reiner AP, Talmud PJ, Kivimäki M, Lawlor DA, Dubbridge F, Samani NJ, Keating BJ, Hingorani AD, Casas JP. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2015;36:539-50.
90. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009;302:1993-2000.
91. Haase CL, Tybjaerg-Hansen A, Grande P, Frikke-Schmidt R. Genetically elevated apolipoprotein A-I, high-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:E500-10.
92. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Hölm H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, Newton-Cheh C, Musunuru K, Pirruccello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart A, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgeirsson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berger K, Martinelli N, Girelli D, McKeown PP, Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett MS, Mooser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinisalo J, Lokki ML, Perola M, Havulinna A, de Faire U, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, de Bakker PI, Klungel OH, Maitland-van der Zee AH, Peters BJ, de Boer A, Grobbee DE, Kamphuisen PW, Deneer VH, Elbers CC, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren WM, Boer JM, van der Schouw YT, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Willer C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohlke KL, Daly MJ, Guiducci C, Burt NP, Surti A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriel S, Marrugat J, Peden J, Erdmann J, Diemert P, Willenborg C, König IR, Fischer M, Hengstenberg C, Ziegler A, Buyschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F, Fox KA, El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeier J, Schreiber S, Schäfer A, Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E, Boerwinkle E, Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MP, Melander O, Mannucci PM, Ardissoni D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Alshuler D, Kathiresan S. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomisation study. *Lancet.* 2012;380:572-80.
93. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, French BC, Phillips JA, Mucksavage ML, Wilensky RL, Mohler ER, Rothblat GH, Rader DJ. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364:127-35.
94. Li XM, Tang WH, Mosior MK, Huang Y, Wu Y, Matter W, Gao V, Schmitt D, Didonato JA, Fisher EA, Smith JD, Hazen SL. Paradoxical association of enhanced cholesterol efflux with increased incident cardiovascular risks. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:1696-705.
95. Rohatgi A, Khera A, Berry JD, Givens EG, Ayers CR, Wedin KE, Neeland IJ, Yuhanna IS, Rader DR, de Lemos JA, Shaul PW. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2014;371:2383-93.
96. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw KT, Gudnason V. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation.* 2007;115:450-8.
97. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk.* 1996;3:213-9.
98. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA.* 2007;298:309-16.
99. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA.* 2007;298:299-308.
100. Charlton-Menus V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, Livingstone SJ, Neil HA, Newman CB, Szarek M, DeMicco DA, Durrington PN. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem.* 2009;55:473-80.
101. Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, McNamara JR, Sullivan L, Keyes MJ, Pencina MJ, Schoonmaker C, Wilson PW, D'Agostino RB, Vasan RS. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA.* 2007;298:776-85.
102. Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, Sullivan DR, Mann K, Simes J, Best JD, Hamwood S, Keech AC. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2010;53:1846-55.
103. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, Furberg CD. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011;4:337-45.
104. Onat A, Hergenc G, Sansoy V, Fobker M, Ceyhan K, Toprak S, Assmann G. Apolipoprotein C-III, a strong discriminant of coronary risk in men and a determinant of the metabolic syndrome in both genders. *Atherosclerosis.* 2003;168:81-9.
105. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, Cole TG, Sussex B, Stampfer MJ, Pfeffer MA, Braunwald E. VLDL, apolipoproteins B, CII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation.* 2000;102:1886-92.
106. TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute, Crosby J, Peloso GM, Auer PL, Crossin DR, Stitzel NO, Lange LA, Lu Y, Tang ZZ, Zhang H, Hindy G, Masca N, Stirrups K, Kanoni S, Do R, Jun G, Hu Y, Kang HM, Xue C, Goel A, Farrall M, Duga S, Merlini PA, Asselta R, Girelli D, Olivieri O, Martinelli N, Yin W, Reilly D, Speliotes E, Fox CS, Hveem K, Holmen OL, Nikpay M, Farlow DN, Assimes TL, Franceschini N, Robinson J, North KE, Martin LW, DePristo M, Gupta N, Escher SA, Jansson JH, Van Zuydam N, Palmer CN, Wareham N, Koch W, Meitinger T, Peters A, Lieb W, Erbel R, König IR, Kruppa J, Degenhardt F, Gottesman O, Bottinger EP, O'Donnell CJ, Psaty BM, Ballantyne CM, Abecasis G, Ordovas JM, Melander O, Watkins H, Orho-Melander M, Ardissoni D, Loos RJ, McPherson R, Willer CJ, Erdmann J, Hall AS, Samani NJ, Deloukas P, Schunkert H, Wilson JG, Kooperberg C, Rich SS, Tracy RP, Lin DY, Alshuler D, Gabriel S, Nickerson DA, Jarvik GP, Cupples LA, Reiner AP, Boerwinkle E, Kathiresan S. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med.* 2014;371:22-31.
107. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med.* 2014;371:32-41.
108. Graham MJ, Lee RG, Bell TA 3rd, Fu W, Mullick AE, Alexander VJ, Singleton W, Viney N, Geary R, Su J, Baker BF, Burkey J, Crooke ST, Crooke RM. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res.* 2013;112:1479-90.
109. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarencu P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovnan PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Tybjaerg-Hansen A. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010;31:2844-53.
110. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:470-7.
111. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med.* 2013;273:6-30.
112. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. *Clin Chem.* 2003;49:1785-96.
113. Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, Witztum JL, Santer P, Mayr M, Xu Q, Mayr A, Willeit J, Tsimikas S. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:851-60.
114. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1146-56.

115. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1489–99.
116. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;727:1500–9.
117. Seed M, O'Connor B, Perombelon N, O'Donnell M, Reaveley D, Knight BL. The effect of nicotinic acid and acipimox on lipoprotein(a) concentration and turnover. *Atherosclerosis*. 1993;101:61–8.
118. Packard CJ. Small dense low-density lipoprotein and its role as an independent predictor of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17:412–7.
119. Mora S, Szklo M, Otvos JD, Greenland P, Psaty BM, Goff DC Jr, O'Leary DH, Saad MF, Tsai MY, Sharrett AR. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2007;192:211–7.
120. Whitfield JB. Genetic insights into cardiometabolic risk factors. *Clin Biochem Rev*. 2014;35:15–36.
121. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskiran MR, Tybjaerg-Hansen A. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34:3478–90a.
122. Futema M, Shah S, Cooper JA, Li K, Whittall RA, Sharifi M, Goldberg O, Drogari E, Mollaki V, Wiegman A, Defesche J, D'Agostino MN, D'Angelo A, Rubba P, Fortunato G, Walus-Miarka M, Hegele RA, Aderayo Bamimore M, Durst R, Leitersdorf E, Mulder MT, Roeters van Lennep JE, Sijbrands EJ, Whittaker JC, Talmud PJ, Humphries SE. Refinement of variant selection for the LDL cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. *Clin Chem*. 2015;61:231–8.
123. Soran H, Schofield JD, Durrington PN. Cholesterol, not just cardiovascular risk, is important in deciding who should receive statin treatment. *Eur Heart J*. 2015;36:2975–83.
124. Holme I, Cater NB, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Larsen ML, Lindahl C, Pedersen TR. Lipoprotein predictors of cardiovascular events in statin-treated patients with coronary heart disease. Insights from the Incremental Decrease In End-points Through Aggressive Lipid-lowering Trial (IDEAL). *Ann Med*. 2008;40:456–64.
125. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskiran MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769–818.
126. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol, 50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1666–75.
127. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317:703–13.
128. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425–35.
129. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 1999;282:2340–6.
130. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2006;259:481–92.
131. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:316–22.
132. Dalen JE, Devries S. Diets to prevent coronary heart disease 1957–2013: what have we learned? *Am J Med*. 2014;127:364–9.
133. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, Lee IM, Lichtenstein AH, Loria CM, Millen BE, Nomas CA, Sacks FM, Smith SC Jr, Svetkey LP, Wadden TA, Yanovski SZ, Kendall KA, Morgan LC, Trisolini MG, Velasco G, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S76–S99.
134. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2009;169:659–69.
135. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, Franco OH, Butterworth AS, Forouhi NG, Thompson SG, Khaw KT, Mozaffarian D, Danesh J, Di Angelantonio E. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160:398–406.
136. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2010;7:e1000252.
137. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279–90.
138. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Marmelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779–85.
139. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(Suppl 2):S5–S21.
140. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:30–42.
141. Hollaender PL, Ross AB, Kristensen M. Whole-grain and blood lipid changes in apparently healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Clin Nutr*. 2015;102:556–72.
142. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegård L, Jessup W, Jones PJ, Lütjohann D, Maerz W, Masana L, Silbernagel G, Staels B, Borén J, Catapano AL, De Backer G, Deanfield J, Descamps OS, Kovanen PT, Riccardi G, Tokgözoğlu L, Chapman MJ. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2014;232:346–60.
143. Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A comparison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2011;85:9–28.
144. Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, Morgan JM, Capuzzi DM. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008;101:1689–93.
145. Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware. *Arch Intern Med*. 2010;170:1722–7.
146. Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, Yang Q, Wand L. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One*. 2014;9:e98611.
147. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1992;56:320–8.
148. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166:285–93.
149. Keys A. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr*. 1984;40:351–9.
150. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4:CD003817.
151. Dewell A, Hollenbeck PL, Hollenbeck CB. Clinical review: a critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:772–80.
152. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stamper MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ*. 1999;319:1523–8.
153. Droste DW, Iliescu C, Vaillant M, Gantenbein M, De Bremaeker N, Lieunard C, Velez T, Meyer M, Guth T, Kuemmerle A, Gilson G, Chioti A. A daily glass of red wine associated with lifestyle changes independently improves blood lipids in patients with carotid arteriosclerosis: results from a randomized controlled trial. *Nutr J*. 2013;12:147.
154. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:632–46.
155. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, Yancy WS Jr, Nunes JP. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev*. 2012;13:1048–66.
156. Rivellese AA, Maffettone A, Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Berglund L, Louheranta A, Meyer BJ, Riccardi G. Effects of dietary saturated, monounsaturated and n-3 fatty acids on fasting lipoproteins, LDL size and post-prandial lipid metabolism in healthy subjects. *Atherosclerosis*. 2003;167:149–58.
157. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(5 Suppl):1645S–54S.
158. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, Hatcher B, Cox CL, Dyachenko A, Zhang W, McGahan JP, Seibert A, Krauss RM, Chiu S, Schaefer EJ, Ai M, Otokozawa S, Nakajima K, Nakano T, Beysen C, Hellerstein MK, Berglund L, Havel PJ. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest*. 2009;119:1322–34.
159. Kelishadi R, Mansourian M, Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2014;30:503–10.
160. Gayet-Boyer C, Tenenhaus-Aziza F, Prunet C, Marmonier C, Malpuech-Brugere C, Lamarche B, Chardigny JM. Is there a linear relationship between the dose of ruminant trans-fatty acids and cardiovascular risk markers in healthy subjects:

- results from a systematic review and meta-regression of randomized clinical trials. *Br J Nutr*. 2014;112:1914–22.
161. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: another look at a meta-analysis using prediction intervals. *Prev Med*. 2009;49:473–5.
 162. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1299–313.
 163. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med*. 2003;37:283–90.
 164. Poli A, Marangoni F, Paoletti R, Mannarino E, Lupattelli G, Notarbartolo A, Aureli P, Bernini F, Cicero A, Gaddi A, Catapano A, Cricelli C, Gattone M, Marocco W, Porrini M, Stella R, Vanotti A, Volpe M, Volpe R, Cannella C, Pinto A, Del Toma E, La Vecchia C, Tavani A, Manzato E, Riccardi G, Sirtori C, Zambon A. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18:S1–S16.
 165. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:1146–55.
 166. Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Fahimi S, Lim S, Andrews KG, Engell RE, Powles J, Ezzati M, Mozaffarian D. Global, regional, and national consumption levels of dietary fats and oils in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 countryspecific nutrition surveys. *BMJ*. 2014;348:g2272.
 167. Griffin JD, Lichtenstein AH. Dietary cholesterol and plasma lipoprotein profiles: randomized-controlled trials. *Curr Nutr Rep*. 2013;2:274–82.
 168. Ordomas JM. Genetic influences on blood lipids and cardiovascular disease risk: tools for primary prevention. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1509S–17S.
 169. Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, Ocampo CI, Orenduff MC, Slentz CA, Johnson JL, Houmard JA, Samsa GP, Kraus WE, Bales CW. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns—does diet matter if they exercise? Responses in Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise I. *Am Heart J*. 2012;164:117–24.
 170. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, Näslén C, Berglund L, Louheranta A, Rasmussen BM, Calvert GD, Maffettone A, Pedersen E, Gustafsson IB, Storlien LH. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: the KANWU Study. *Diabetologia*. 2001;44:312–9.
 171. Rivellese AA, Giacco R, Annuzzi G, De Natale C, Patti L, Di Marino L, Minerva V, Costabile G, Santangelo C, Masella R, Riccardi G. Effects of monounsaturated vs. saturated fat on postprandial lipemia and adipose tissue lipases in type 2 diabetes. *Clin Nutr*. 2008;27:133–41.
 172. Jacobson TA, Glickstein SB, Rowe JD, Soni PN. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: a review. *J Clin Lipidol*. 2012;6:5–18.
 173. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, Willett WC. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:560–6.
 174. De Natale C, Annuzzi G, Bozzetto L, Mazzarella R, Costabile G, Ciano O, Riccardi G, Rivellese AA. Effects of a plant-based high-carbohydrate/high-fiber diet versus high-monounsaturated fat/low-carbohydrate diet on postprandial lipids in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009;32:2168–73.
 175. Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, Lee V, Lam HD, Nunez MV, Chen GX, Keim NL, Havel PJ. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr*. 2015;101:1144–54.
 176. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni KR, Slentz CA. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 2002;347:1483–92.
 177. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*. 2011;342:d636.
 178. Goff LM, Cowland DE, Hooper L, Frost GS. Low glycaemic index diets and blood lipids: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23:1–10.
 179. Bazzano LA, Thompson AM, Tees MT, Nguyen CH, Winham DM. Non-soy legume consumption lowers cholesterol levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21:94–103.
 180. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640–5.
 181. Puzifferri N, Roshek TB 3rd, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA*. 2014;312:934–42.
 182. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, Engler MM, Engler MB, Sacks F. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2009;119:902–7.
 183. Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, Song X, Huang H, Sacks FM, Rimm EB, Wang M, Siscovick DS. Plasma phospholipid long-chain omega-3 fatty acids and total and cause-specific mortality in older adults: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158:515–25.
 184. Sirtori CR, Galli C, Anderson JW, Arnoldi A. Nutritional and nutraceutical approaches to dyslipidemia and atherosclerosis prevention: focus on dietary proteins. *Atherosclerosis*. 2009;203:8–17.
 185. Lea LJ, Hepburn PA. Safety evaluation of phytosterol-esters. Part 9: results of a European post-launch monitoring programme. *Food Chem Toxicol*. 2006;44:1213–22.
 186. AbuMweis SS, Jew S, Ames NP. β -glucan from barley and its lipid-lowering capacity: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64:1472–80.
 187. Wolever TM, Tosh SM, Gibbs AL, Brand-Miller J, Duncan AM, Hart V, Lamarche B, Thomson BA, Duss R, Wood PJ. Physicochemical properties of oat β -glucan influence its ability to reduce serum LDL cholesterol in humans: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:723–32.
 188. Más R, Castan'o G, Illnait J, Fernández L, Fernández J, Alemán C, Pontigas V, Lescaj M. Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;65:439–47.
 189. Reiner Z, Tedeschi-Reiner E, Romic Z. Effects of rice policosanol on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolaemic patients. *Clin Drug Investig*. 2005;25:701–7.
 190. Lan J, Zhao Y, Dong F, Yan Z, Zheng W, Fan J, Sun G. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol*. 2015;161:69–81.
 191. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35:139–51.
 192. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, Barratt BJ, Nyberg F, Ridker PM. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5:257–64.
 193. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:1057–66.
 194. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation*. 1995;91:2274–82.
 195. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation*. 1998;97:946–52.
 196. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–78.
 197. Genser B, Marz W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol*. 2006;95:393–404.
 198. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, Eyawo O, Guyatt G, Berwanger O, Briel M. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM*. 2011;104:109–24.
 199. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, Sattar N. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med*. 2010;170:1024–31.
 200. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD004816.
 201. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):III-39–III-43.
 202. Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins. Basic research and clinical perspectives. *Circulation J*. 2010;74:818–26.
 203. Pedersen TR. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(Suppl 1):10–7.
 204. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7:CD007514.
 205. Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD008623.
 206. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, Newman C, Reith C, Bhalra N, Holland L, Peto R, Keech A, Collins R, Simes J, Baigent C. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One*. 2012;7:e29849.
 207. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med*. 2012;367:1792–802.
 208. Li L, Sun T, Zhang P, Tian J, Yang K. Statins for primary prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;12:CD008203.
 209. Raval AD, Hunter T, Stuckey B, Hart RJ. Statins for women with polycystic ovary syndrome not actively trying to conceive. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;10:CD008565.
 210. Gauthier JM, Massicotte A. Statins and their effect on cognition: let's clear up the confusion. *Can Pharm J (Ott)*. 2015;148:150–5.
 211. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgözoğlu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, März W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN; European

- Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36:1012–22.
212. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):52C–60C.
213. Finegold JA, Francis DP. What proportion of symptomatic side-effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? A response to letters. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:1328–30.
214. Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:390–9.
215. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19:403–14.
216. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):32C–43C.
217. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, Chipkin S, Pescatello LS, Simpson K, White CM, Thompson PD. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*. 2013;127:96–103.
218. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, Thompson PD, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, Gipe D. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J Clin Lipidol*. 2014;8:554–61.
219. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M. 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;63:2541–8.
220. Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother*. 2013;47:398–404.
221. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10:264–71.
222. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology*. 2004;126:1287–92.
223. Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci*. 2005;329:62–5.
224. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, Maggioni M, Kakela P, Wiklund O, Mozzio E, Grimaudo S, Kaminska D, Rametta R, Craxi A, Fargion S, Nobili V, Romeo S, Pihlajamaki J, Valenti L. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol*. 2015;63:705–12.
225. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchionni R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375:735–42.
226. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556–64.
227. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, DeMicco DA, Kastelein JJ, Messig M, Breazna A, Pedersen TR. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:148–52.
228. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD005019.
229. Vidt DG. Statins and proteinuria. *Curr Atheroscler Rep*. 2005;7:351–7.
230. Sidaway JE, Davidson RG, McTaggart F, Orton TC, Scott RC, Smith GJ, Brunskill NJ. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in opossum kidney cells. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2258–65.
231. Davidson MH. Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and postapproval surveillance. *Expert Opin Drug Saf*. 2004;3:547–57.
232. Egan A, Colman E. Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy. *N Engl J Med*. 2011;365:285–7.
233. Wiklund O, Pirazzi C, Romeo S. Monitoring of lipids, enzymes, and creatine kinase in patients on lipid-lowering drug therapy. *Curr Cardiol Rep*. 2013;15:397.
234. Holoshitz N, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Relative safety of gemfibrozil and fenofibrate in the absence of concomitant cerivastatin use. *Am J Cardiol*. 2008;101:95–7.
235. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11:89–94.
236. Guyton JR, Bays HE. Safety considerations with niacin therapy. *Am J Cardiol*. 2007;99(6A):22C–31C.
237. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, Kamat SA, Fisher MD, Guyton JR, Jacobson TA, Davidson MH. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):61C–8C.
238. Ooi CP, Loke SC. Colesevelam for type 2 diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. *Diabet Med*. 2014;31:2–14.
239. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 1984;251:351–64.
240. Pre-entry characteristics of participants in the Lipid Research Clinics' Coronary Primary Prevention Trial. *J Chronic Dis*. 1983;36:467–79.
241. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. Results of 6 years of post-trial follow-up. The Lipid Research Clinics Investigators. *Arch Intern Med*. 1992;152:1399–410.
242. He L, Wickremasingha P, Lee J, Tao B, Mendell-Harary J, Walker J, Wight D. Lack of effect of colesvelam HCl on the single-dose pharmacokinetics of aspirin, atenolol, enalapril, phenytoin, rosiglitazone, and sitagliptin. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104:401–9.
243. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359:1343–56.
244. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2010;160:785–794e10.
245. Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators, Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, Peloso GM, Do R, Lange LA, Fontanillas P, Gupta N, Duga S, Goel A, Farrall M, Saleheen D, Ferrario P, König I, Asselta R, Merlini PA, Marziliano N, Notarangelo MF, Schick U, Auer P, Assimes TL, Reilly M, Wilensky R, Rader DJ, Hovingh GK, Meitinger T, Kessler T, Kastrati A, Laugwitz KL, Siscovick D, Rotter JI, Hazen SL, Tracy R, Cresci S, Spertus J, Jackson R, Schwartz SM, Natarajan P, Crosby J, Muzny D, Ballantyne C, Rich SS, O'Donnell CJ, Abecasis G, Sunyaev S, Nickerson DA, Buring JE, Ridker PM, Chasman DI, Austin E, Ye Z, Kullo IJ, Weeke PE, Shaffer CM, Bastarache LA, Denny JC, Roden DM, Palmer C, Deloukas P, Lin DY, Tang ZZ, Erdmann J, Schunkert H, Danesh J, Marrugat J, Elosua R, Ardissono D, McPherson R, Watkins H, Reiner AP, Wilson JG, Altschuler D, Gibbs RA, Lander ES, Boerwinkle E, Gabriel S, Kathiresan S. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2014;371:2072–82.
246. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K, Komura N, Sakamoto K, Oka H, Nakao K, Nakamura S, Ishihara M, Matsui K, Sakaino N, Nakamura N, Yamamoto N, Koide S, Matsumura T, Fujimoto K, Tsunoda R, Morikami Y, Matsuyama K, Oshima S, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:495–507.
247. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derré A, Villéger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34:154–6.
248. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014;54:273–93.
249. Navarese EP, Kolodziejczak M, Kereiakes DJ, Tantry US, O'Connor C, Gurbel PA. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies for acute coronary syndrome: a narrative review. *Ann Intern Med*. 2016;164:600–7.
250. Zhang XL, Zhu L, Wei ZH, Zhu QQ, Qiao JZ, Dai Q, Huang W, Li XH, Xie J, Kang LN, Wang L, Xu B. Comparative efficacy and safety of everolimus-eluting bioresorbable scaffold versus everolimus-eluting metallic stents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164:752–63.
251. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255–67.
252. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, Wallendszus K, Craig M, Jiang L, Collins R, Armitage J. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371:203–12.
253. Zhao XQ, Krasuski RA, Baer J, Whitney EJ, Neradilek B, Chait A, Marcovina S, Albers JJ, Brown BG. Effects of combination lipid therapy on coronary stenosis progression and clinical cardiovascular events in coronary disease patients with metabolic syndrome: a combined analysis of the Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS), the HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS), and the Armed Forces Regression Study (AFREGS). *Am J Cardiol*. 2009;104:1457–64.
254. Jones MR, Nwose OM. Role of colesvelam in combination lipid-lowering therapy. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013;13:315–23.
255. Abumweis SS, Barake R, Jones PJ. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res* 2008;52. ISSN 1654-661X. Available at <http://www.foodandnutritionresearch.net/index.php/fnr/article/view/1811>.
256. Tyroler HA. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention Trial. *Am J Cardiol*. 1984;54:14C–9C.
257. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: longterm benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:1245–55.
258. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:121–37.
259. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, Stalenhoef AF. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2969–89.

260. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32:1345-61.
261. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849-61.
262. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74.
263. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther*. 2010;126:314-45.
264. Catapano AL, Farnier M, Foody JM, Toth PP, Tomassini JE, Brudi P, Tershakovec AM. Combination therapy in dyslipidemia: where are we now? *Atherosclerosis*. 2014;237:319-35.
265. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317:1237-45.
266. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341:410-8.
267. Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. Distribution, intercorrelations, and significance for risk classification in 6,700 men and 1,500 women. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group, Israel. *Circulation*. 1992;86:839-48.
268. 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*. 2014;349:g4379.
269. Ip CK, Jin DM, Gao JJ, Meng Z, Meng J, Tan Z, Wang JF, Geng DF. Effects of add-on lipid-modifying therapy on top of background statin treatment on major cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2015;191:138-48.
270. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1875-84.
271. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011;217:492-8.
272. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarencu P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;57:267-72.
273. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol*. 2007;99(6A):3C-18C.
274. Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, Neal B, Liyanage T, Keech A, Cass A, Perkovic V. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2061-71.
275. Taskinen MR, Sullivan DR, Ehnholm C, Whiting M, Zannino D, Simes RJ, Keech AC, Barter PJ. Relationships of HDL cholesterol, ApoA-I, and ApoA-II with homocysteine and creatinine in patients with type 2 diabetes treated with fenofibrate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:950-5.
276. Herrmann M, Whiting MJ, Veillard AS, Ehnholm C, Sullivan DR, Keech AC. Plasma homocysteine and the risk of venous thromboembolism: insights from the FIELD study. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50:2213-9.
277. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol*. 2008;101(8A):20B-6B.
278. Bruckert E, Labreuche J, Amarencu P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010;210:353-61.
279. Brown BG, Zhao XQ. Nicotinic acid, alone and in combinations, for reduction of cardiovascular risk. *Am J Cardiol*. 2008;101(8A):58B-62B.
280. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2006;189:19-30.
281. Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, Stein E, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). *Am J Cardiol*. 2012;110:984-92.
282. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, pAcebo-controlled, Randomized, double-blind, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). *Am J Cardiol*. 2011;108:682-90.
283. Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, Ezhov M, Nordestgaard BG, Machielse BN, Kling D, Davidson MH. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa for Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol*. 2014;8:94-106.
284. Wei MY, Jacobson TA. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep*. 2011;13:474-83.
285. Kotwal S, Jun M, Sullivan D, Perkovic V, Neal B. Omega 3 fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:808-18.
286. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki E, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007;369:1090-8.
287. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JP, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim SB, Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ*. 2006;332:752-60.
288. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantesi G, Muggioni AP, Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Mininni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Tucci C, Valagussa F. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation*. 2002;105:1897-903.
289. Brasky TM, Darke AK, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, Meyskens FL Jr, Goodman GE, Minasian LM, Parnes HL, Klein EA, Kristal AR. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:1132-41.
290. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, Wolksi K, Crowe T, Desai MY, Hazen SL, Kapadia SR, Nissen SE. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA*. 2007;297:499-508.
291. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res*. 2010;51:1546-53.
292. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301-10.
293. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zambon A, Zimmet P. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5:319-35.
294. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357:2109-22.
295. Global Lipids Genetics Consortium, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, Ganna A, Chen J, Buchkovich ML, Mora S, Beckmann JS, Bragg-Gresham JL, Chang HY, Demirkan A, Den Hertog HM, Do R, Donnelly LA, Ehret GB, Esko T, Feitosa MF, Ferreira T, Fischer K, Fontanillas P, Fraser RM, Freitag DF, Gurdasani D, Heikkilä K, Hyppönen E, Isaacs A, Jackson AU, Johansson A, Johnson T, Kaakinen M, Kettunen J, Kleber ME, Li X, Luan J, Lytyikainen LP, Magnusson PK, Mangino M, Mihailov E, Montasser ME, Müller-Nurasyid M, Nolte IM, O'Connell JR, Palmer CD, Perola M, Petersen AK, Sanna S, Saxena R, Service SK, Shah S, Shungin D, Sidore C, Song C, Strawbridge RJ, Surakka I, Tanaka T, Teslovich TM, Thorleifsson G, Van den Herik EG, Voight BF, Volcik KA, Waite LL, Wong A, Wu Y, Zhang W, Absher D, Asiki G, Barroso I, Beem LF, Bolton JL, Bonnycastle LL, Brambilla P, Burnett MS, Cesana G, Dimitriou M, Doney AS, Döring A, Elliott P, Epstein SE, Eyjolfsson GI, Gigante G, Goodarzi MO, Grallert H, Gravitto ML, Groves CJ, Hallmans G, Hartikainen AL, Hayward C, Hernandez D, Hicks AA, Holm H, Hung YJ, Illig T, Jones MR, Kaleebu P, Kastelein JJ, Khaw KT, Kim E, Klopp N, Komulainen P, Kumari M, Langenberg C, Lehtimäki T, Lin SY, Lindström J, Loos RJ, Mach F, McArdle WL, Meisinger C, Mitchell BD, Müller G, Nagaraja R, Narisu N, Nieminen TV, Nsubuga RN, Olafsson I, Ong KK, Palotie A, Papamarkou T, Pomilla C, Pouta A, Rader DJ, Reilly MP, Ridker PM, Rivadeneira F, Rudan I, Ruokonen A, Samani N, Scharnagl H, Seelye J, Silander K, Stancáková A, Stirrups K, Swift AJ, Tiret L, Uitterlinden AG, van Pelt LJ, Vedantam S, Wainwright N, Wijmenga C, Wild SH, Willemsen G, Wilsgaard T, Wilson JF, Young EH, Zhao JH, Adair LS, Arveiler D, Assimes TL, Bandinelli S, Bennett F, Bochud M, Boehm BO, Boomsma DI, Borecki IB, Bornstein SR, Bovet P, Burnier M, Campbell H, Chakravarti A, Chambers JC, Chen YD, Collins FS, Cooper RS, Danesh J, Dedoussis G, de Faire U, Feranil AB, Ferrières J, Ferrucci L, Freimer NB, Gieger C, Groop LC, Gudnason V, Glynnsten U, Hamsten A, Harris TB, Hingorani A, Hirschhorn JN, Hofman A, Hovingh GK, Hsiung CA, Humphries SE, Hunt SC, Hveem K, Iribarren C, Järvelin MR, Jula A, Kähönen M, Kaprio J, Kesäniemi A, Kivimäki M, Kooner JS, Koudstaal PJ, Krauss RM, Kuh D, Kuusisto J, Kyvik KO, Laakso M, Lakka TA, Lind L, Lindgren CM, Martin NG, März W, McCarthy MI, McKenzie CA, Meneton P, Metspalu A, Moilanen L, Morris AD, Munroe PB, Njølstad I, Pedersen NL, Power C, Pramstaller PP, Price JF, Psaty BM, Quertermostad T, Rauramaa R, Saleheen D, Salomaa V, Sanghera DK, Saramies J, Schwarz PE, Sheu WH, Shuldiner AR, Siegbahn A, Spector TD, Stefansson K, Strachan DP, Tayo BO, Tremoli E, Tuomilehto J, Uusitupa M, van Duijn CM, Vollenweider P, Wallentin L, Wareham NJ, Whitfield JB, Wolfenbutter BH, Ordovas JM, Boerwinkle E, Palmer CN, Thorsteinsdottir U,

- Chasman DI, Rotter JI, Franks PW, Ripatti S, Cupples LA, Sandhu MS, Rich SS, Boehnke M, Deloukas P, Kathiresan S, Mohilke KL, Ingelsson E, Abecasis GR. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet.* 2013;45:1274–83.
296. Veerkamp MJ, de Graaf J, Bredie SJ, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:274–82.
297. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3956–64.
298. de Ferranti SD, Rooday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation.* 2016;133:1067–72.
299. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ.* 1991;303:893–6.
300. World Health Organization. Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/992. Geneva: World Health Organization, 1999.
301. Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhansen MA, Kastelein JJ. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med.* 2004;4:59–65.
302. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, Kuivenhoven JA, Nordestgaard BG, Descamps OS, Steinhagen-Thiessen E, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Averna M, Boileau C, Borén J, Catapano AL, Defesche JC, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Ray KK, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Wiegman A, Wiklund O, Chapman MJ. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2014;35:2146–57.
303. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, Ose L, Averna M, Boileau C, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Defesche JC, Descamps OS, Hegele RA, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Masana L, Nordestgaard BG, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Steinhagen-Thiessen E, Stroes ES, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A, Wiklund O. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015;36:2425–37.
304. Johansen CT, Wang J, Lanktree MB, McIntyre AD, Ban MR, Martins RA, Kennedy BA, Hassell RG, Visser ME, Schwartz SM, Voight BF, Elousa R, Salomaa V, O'Donnell CJ, Dallinga-Thie GM, Anand SS, Yusuf S, Huff MW, Kathiresan S, Cao H, Hegele RA. An increased burden of common and rare lipid-associated risk alleles contributes to the phenotypic spectrum of hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:1916–26.
305. Gaudet D, Méthot J, Déry S, Brisson D, Essiembre C, Tremblay G, Tremblay K, de Wal J, Twisk J, van den Bulk N, Sier-Ferreira V, van Deventer S. Efficacy and long-term safety of alipogene tiparvovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther.* 2013;20:361–9.
306. Huff MW, Hegele RA. Apolipoprotein C-III: going back to the future for a lipid drug target. *Circ Res.* 2013;112:1405–8.
307. Lindkvist B, Appelros S, Regner S, Manjer J. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatol.* 2012;12:317–24.
308. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol.* 2009;20:497–504.
309. Reiner Z, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S, Jones S, Ori M, Calandra S, Hamilton J, Eagleton T, Ros E. Lysosomal acid lipase deficiency—an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis.* 2014;235:21–30.
310. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics.* 2011;128(Suppl 5):S213–56.
311. Reiner Z. Impact of early evidence of atherosclerotic changes on early treatment in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res.* 2014;114:233–5.
312. Jonsdottir LS, Sigfússon N, Gudnason V, Sigvaldason H, Thorgeirsson G. Do lipids, blood pressure, diabetes, and smoking confer equal risk of myocardial infarction in women as in men? The Reykjavik Study. *J Cardiovasc Risk.* 2002;9:67–76.
313. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J.* 2013;34:719–28.
314. Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA.* 2004;291:2243–52.
315. d'Emden MC, Jenkins AJ, Li L, Zannino D, Mann KP, Best JD, Stuckey BG, Park K, Saltevo J, Keech AC. Favourable effects of fenofibrate on lipids and cardiovascular disease in women with type 2 diabetes: results from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia.* 2014;57:2296–303.
316. Spitzer WO, Faith JM, MacRae KD. Myocardial infarction and third generation oral contraceptives: aggregation of recent studies. *Human Reprod.* 2002;17:2307–14.
317. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:221–31.
318. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2003;349:523–34.
319. Rosengren A. Better treatment and improved prognosis in elderly patients with AMI: but do registers tell the whole truth? *Eur Heart J.* 2012;33:562–3.
320. Gale CP, Cattle BA, Woolston A, Baxter PD, West TH, Simms AD, Blaxill J, Greenwood DC, Fox KA, West RM. Resolving inequalities in care? Reduced mortality in the elderly after acute coronary syndromes. The Myocardial Ischaemia National Audit Project 2003–2010. *Eur Heart J.* 2012;33:630–9.
321. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet.* 2007;370:1829–39.
322. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other societies on coronary prevention. *Eur Heart J.* 1998;19:1434–503.
323. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, Greenland P, Van Horn L, Tracy RP, Lloyd-Jones DM. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2012;366:321–9.
324. Giang KW, Björck L, Novak M, Lappas G, Wilhelmsen L, Torén K, Rosengren A. Stroke and coronary heart disease: predictive power of standard risk factors into old age—long-term cumulative risk study among men in Gothenburg, Sweden. *Eur Heart J.* 2013;34:1068–74.
325. Wilhelmsen L, Svärdsudd K, Eriksson H, Rosengren A, Hansson PO, Welin C, Odén A, Welin L. Factors associated with reaching 90 years of age: a study of men born in 1913 in Gothenburg, Sweden. *J Intern Med.* 2011;269:441–51.
326. Reiner Z. Primary prevention of cardiovascular disease with statins in the elderly. *Curr Atheroscler Rep.* 2014;16:420.
327. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, Scala O, Marciano C, Ruggiero D, Marsico F, De Luca G, Trimarco B, Perrone-Filardi P. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:2090–9.
328. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Krueger W, Gotto AM Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA.* 1998;279:1615–22.
329. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;62:2090–9.
330. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1623–30.
331. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, Cosin-Aguilar J, Koylan N, Luo D, Ouyang P, Piotrowicz R, Schenck-Gustafsson K, Sellier P, Stein JH, Thompson PL, Tzivoni D. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation.* 2007;115:700–7.
332. Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, Berg K, Pedersen T, Kjekshus J. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation.* 1997;96:4211–8.
333. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7–22.
334. Hunt D, Young P, Simes J, Hague W, Mann S, Owensby D, Lane G, Tonkin A. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: results from the LIPID trial. *Ann Intern Med.* 2001;134:931–40.
335. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, Limacher M, Kell S, Glasser SP, Grant J, Davis BR, Pfeffer MA, Braunwald E. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med.* 1998;129:681–9.
336. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, Bittner V, Welty FK. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med.* 2007;147:1–9.
337. Gränsbo K, Melander O, Wallentin L, Lindbäck J, Stenstrand U, Carlsson J, Nilsson J. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1362–9.
338. Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:56–64.
339. Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptege S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njølstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011;364:829–41.
340. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, Williams DE, Geiss L. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med.* 2014;370:1514–23.
341. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of

- vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215–22.
342. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2013;56:686–95.
343. Liu J, Grundy SM, Wang W, Smith SC Jr, Vega GL, Wu Z, Zeng Z, Wang W, Zhao D. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J*. 2007;153:552–8.
344. Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012;126:1301–13.
345. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2007;298:765–75.
346. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013;93:359–404.
347. van Vliet-Ostapchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, Gaye A, Gögele M, Heier M, Hiekkalinna T, Joensuu A, Newby C, Pang C, Partinen E, Reischl E, Schwienbacher C, Tammesoo ML, Swertz MA, Burton P, Ferretti V, Fortier I, Giepmans L, Harris JR, Hillege HL, Holmen J, Jula A, Kootstra-Ros JE, Kvaloy K, Holmen TL, Männistö S, Metspalu A, Midthjell K, Murttagh MJ, Peters A, Pramstaller PP, Saaristo T, Salomaa V, Stolk RP, Uusitupa M, van der Harst P, van der Klauw MM, Waldenberger M, Perola M, Wolfenbittel BH. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:9.
348. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1113–32.
349. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:1225–36.
350. Taskinen MR, Borén J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2015;239:483–95.
351. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, Taskinen MR, Ehnholm K, Keech A. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*. 2009;32:493–8.
352. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation*. 2001;104:3046–51.
353. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus—a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol*. 2010;141:157–66.
354. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, Peltonen M, Aunola S, Hämäläinen H, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Valle TT, Lahtela J, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care*. 2008;31:805–7.
355. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gatling W, Bingley PJ, Patterson CC. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003;46:760–5.
356. Chillaron JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D, Pedro-Botet J. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism*. 2014;63:181–7.
357. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005–16.
358. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1711–8.
359. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004;292:1307–16.
360. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1405–10.
361. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:1024–33.
362. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Mundt H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif JC, Wright RS. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367:2089–99.
363. Di Sciacio G, Patti G, Pasceri V, Gasparidone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:558–65.
364. Patti G, Cannon CP, Murphy SA, Mega S, Pasceri V, Briguori C, Colombo A, Yun KH, Jeong MH, Kim JS, Choi D, Bozbas H, Kinoshita M, Fukuda K, Jia XW, Hara H, Cay S, Di Sciacio G. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation*. 2011;123:1622–32.
365. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Golia B, Chieffo A, Castelli A, Mussardo M, Montorfano M, Ricciardelli B, Colombo A. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2157–63.
366. Kim JS, Kim J, Choi D, Lee CJ, Lee SH, Ko YG, Hong MK, Kim BK, Oh SJ, Jeon DW, Yang JY, Cho JR, Lee NH, Cho YH, Cho DK, Jang Y. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:332–9.
367. Gandhi S, Mosleh W, Abdel-Qadir H, Farkouh ME. Statins and contrast-induced acute kidney injury with coronary angiography. *Am J Med*. 2014;127:987–1000.
368. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyörälä K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail*. 1997;3:249–54.
369. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349–57.
370. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1001–9.
371. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2326–31.
372. Khush KK, Waters DD, Bittner V, Deedwania PC, Kastelein JJ, Lewis SJ, Wenger NK. Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure: subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation*. 2007;115:576–83.
373. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, Jánosi A, Kamensky' G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357:2248–61.
374. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1231–9.
375. Rogers JG, Jhund PS, Perez AC, Böhm M, Cleland JG, Gullestad L, Kjekshus J, van Veldhuisen DJ, Wikstrand J, Wedel H, McMurray JJ, Pocock SJ. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONARtrial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail*. 2014;2:289–97.
376. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1223–30.
377. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352:2389–97.
378. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation*. 2010;121:306–14.
379. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Mora S, DeMicco DA, Bao W, Tardif JC, Amarencu P, Pedersen T, Barter P, Waters DD. Impact of high-dose atorvastatin therapy and clinical risk factors on incident aortic valve stenosis in patients with cardiovascular disease (from TNT, IDEAL, and SPARCL). *Am J Cardiol*. 2014;113:1378–82.
380. Milin AC, Vorobiof G, Aksoy O, Ardehali R. Insights into aortic sclerosis and its relationship with coronary artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001111.
381. Antonini-Canterin F, Moura LM, Enache R, Leiballi E, Pavan D, Piazza R, Popescu BA, Ghingina C, Nicolosi GL, Rajamannan NM. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme-a reductase inhibitors on the long-term progression of rheumatic mitral valve disease. *Circulation*. 2010;121:2130–6.
382. Antonini-Canterin F, Zuppiroli A, Popescu BA, Granata G, Cervasato E, Piazza R, Pavan D, Nicolosi GL. Effect of statins on the progression of bioprosthetic aortic valve degeneration. *Am J Cardiol*. 2003;92:1479–82.
383. Goldberg RJ, Urowitz MB, Ibañez D, Nikpour M, Gladman DD. Risk factors for development of coronary artery disease in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36:2454–61.
384. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, Troxel AB, Hennessy S, Kimmel SE, Margolis DJ, Choi H, Mehta NN, Gelfand JM. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:326–32.
385. Peters MJ, Symmons DP, McCarrey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitis G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanez Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:325–31.

386. De Vera MA, Choi H, Abrahamowicz M, Kopec J, Goycochea-Robles MV, Lacaille D. Statin discontinuation and risk of acute myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1020-4.
387. Barry R, James MT. Guidelines for classification of acute kidney diseases and disorders. *Nephron*. 2015;131:221-6.
388. Olechnowicz-Tietz S, Gluba A, Paradowska A, Banach M, Rysz J. The risk of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2013;45:1605-12.
389. Franczyk-Skóra B, Gluba A, Banach M, Rozentryt P, Polo ski L, Rysz J. Acute coronary syndromes in patients with chronic kidney disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013;11:758-67.
390. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382:339-52.
391. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:2073-81.
392. Loncar G, Barthelemy O, Berman E, Kerneis M, Petroni T, Payot L, Choussat R, Silvain J, Collet JP, Helft G, Montalescot G, Le Feuvre C. Impact of renal failure on all-cause mortality and other outcomes in patients treated by percutaneous coronary intervention. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108:554-62.
393. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5:CD007784.
394. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, Pencina MJ, Rizzo M, Rysz J, Abdollahi M, Nicholls SJ, Banach M. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy--a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res*. 2013;72:35-44.
395. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005;353:238-48.
396. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Torodor V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360:1395-407.
397. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophacharoensuk V, Fellström B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Grönhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181-92.
398. Erickson KF, Japa S, Owens DK, Chertow GM, Garber AM, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-effectiveness of statins for primary cardiovascular prevention in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1250-8.
399. Tonelli M, Wanner C. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2014;160:182.
400. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Terasaki PI, Sabad A, Cogert GA. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 1995;333:621-7.
401. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G, Seidel D, Reichart B. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation*. 1997;96:1398-402.
402. Page RL 2nd, Miller GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient: part IV: drug-drug interactions. *Circulation*. 2005;111:230-229.
403. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Craig JC, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2:CD005019.
404. Shaw SM, Chaggar P, Ritchie J, Shah MK, Baynes AC, O'Neill N, Fildes JE, Yonan N, Williams SG. The efficacy and tolerability of ezetimibe in cardiac transplant recipients taking cyclosporin. *Transplantation*. 2009;87:771-5.
405. European Stroke Organisation, Tenders M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Rimbau V, Roffi M, Röther J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2851-906.
406. McDermott MM, Mandapat AL, Moates A, Albay M, Chiou E, Celic L, Greenland P. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:2157-62.
407. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4:CD000123.
408. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC Jr, Goto S, Ohman EM, Elbez Y, Sritara P, Baumgartner I, Banerjee S, Creager MA, Bhatt DL. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*. 2014;35:2864-72.
409. Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, Yeo KK, Anderson D, Dawson DL, Pevco WC, Amsterdam EA, Laird JR. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:682-90.
410. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*. 2004;35:2902-9.
411. Huang Y, Li W, Dong L, Li R, Wu Y. Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20:108-21.
412. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoric B, Reiner Z. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005;96:1107-9.
413. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, Taskinen MR, Simes RJ, Tse D, Williamson E, Merrifield A, Laatikainen IT, d'Emden MC, Crimer DC, O'Connell RL, Colman PG. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;370:1687-97.
414. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, Hubbard L, Esser BA, Lovato JF, Perdue LH, Goff DC Jr, Cushman WC, Ginsberg HN, Elam MB, Genuth S, Gerstein HC, Schubert U, Fine LJ. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:233-44.
415. Gollode J, Muller J, Daugherty A, Norman P. Abdominal aortic aneurysm: pathogenesis and implications for management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:2605-13.
416. Paraskevas KI, Liapis CD, Hamilton G, Mikhailidis DP. Can statins reduce perioperative morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac vascular surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;32:286-93.
417. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leão P, Caramelli B. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg*. 2004;39:967-75; discussion 975-6.
418. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR, Verhagen HJ, Khan NA, Dunkelgrun M, Bax JJ, Poldermans D. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med*. 2009;361:980-9.
419. Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, Goto S, Umemoto T, Group A. Effects of statin therapy on abdominal aortic aneurysm growth: a meta-analysis and meta-regression of observational comparative studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;44:287-92.
420. Hackam DG, Wu F, Li P, Austin PC, Tobe SW, Mamdani MM, Garg AX. Statins and renovascular disease in the elderly: a population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2011;32:598-610.
421. Subherwal S, Patel MR, Kober L, Peterson ED, Bhatt DL, Gislason GH, Olsen AM, Jones WS, Torp-Pedersen C, Fosbol EL. Peripheral artery disease is a coronary heart disease risk equivalent among both men and women: results from a nationwide study. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:317-25.
422. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2009;8:453-63.
423. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43:2149-56.
424. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, Mclnnes GT, Mehlisen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
425. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.
426. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, Shepherd J. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation*. 2001;103:387-92.
427. Heart Protection Study Collaborative Group, Bulbulia R, Bowman L, Wallendszus K, Parish S, Armitage J, Peto R, Collins R. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:2013-20.
428. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillensen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549-59.
429. Merwick Á, Albers GW, Arsava EM, Ay H, Calvet D, Coutts SB, Cucchiara BL, Demchuk AM, Giles MF, Mas JL, Olivot JM, Purroy F, Rothwell PM, Saver JL, Sharma VK, Tsivgoulis G, Kelly PJ. Reduction in early stroke risk in carotid stenosis with transient ischemic attack associated with statin treatment. *Stroke*. 2013;44:2814-20.

430. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, Palella F, Visscher B, Evans R, Kingsley LA. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA*. 2003;289:2978–82.
431. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35:1373–81.
432. Islam FM, Wuji, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*. 2012;13:453–68.
433. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshen RA, Olkin I, Sundaram V, Wein N, Holodniy M, Hou N, Owens DK, Desai M. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8:e59551.
434. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2506–12.
435. Wohl DA, Waters D, Simpson RJ Jr, Richard S, Schnell A, Napravnik S, Keys J, Eron JJ Jr, Hsue P. Ezetimibe alone reduces low-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1105–8.
436. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS*. 2003;17:851–9.
437. Correll CU, Robinson DG, Schooler NR, Brunette MF, Mueser KT, Rosenheck RA, Marcy P, Addington J, Estroff SE, Robinson J, Penn DL, Azrin S, Goldstein A, Severe J, Heinssen R, Kane JM. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry*. 2014;71:1350–63.
438. Andrade C. Primary prevention of cardiovascular events in patients with major mental illness: a possible role for statins. *Bipolar Disord*. 2013;15:813–23.
439. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, Haukka J. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*. 2009;374:620–7.
440. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res*. 2011;131:101–4.
441. Godin O, Etain B, Henry C, Bougerol T, Courtet P, Mayliss L, Passerieux C, Azorin JM, Kahn JP, Gard S, Costagliola D, Leboyer M. Metabolic syndrome in a French cohort of patients with bipolar disorder: results from the FACE-BD cohort. *J Clin Psychiatry*. 2014;75:1078–85; quiz 1085.
442. Lawrence D, Kisely S, Pais J. The epidemiology of excess mortality in people with mental illness. *Can J Psychiatry*. 2010;55:752–60.
443. Goldstein BI, Fagioliini A, Houck P, Kupfer DJ. Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States. *Bipolar Disord*. 2009;11:657–62.
444. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry*. 2009;24:412–24.
445. Ojala K, Repo-Tiihonen E, Tiihonen J, Niskanen L. Statins are effective in treating dyslipidemia among psychiatric patients using second-generation antipsychotic agents. *J Psychopharmacol*. 2008;22:33–8.
446. Mitchell AJ, Lord O. Do deficits in cardiac care influence high mortality rates in schizophrenia? A systematic review and pooled analysis. *J Psychopharmacol*. 2010;24(4 Suppl):69–80.
447. Wood D, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1999–2012.
448. Michie S, Richardson M, Johnston M, Abraham C, Francis J, Hardeman W, Eccles MP, Cane J, Wood CE. The behavior change technique taxonomy (v1) of 93 hierarchically clustered techniques: building an international consensus for the reporting of behavior change interventions. *Ann Behav Med*. 2013;46:81–95.
449. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *Int J Nurs Stud*. 2013;50:587–92.
450. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA*. 2002;288:455–61.
451. Chodick G, Shalev V, Gerber Y, Heymann AD, Silber H, Simah V, Kokia E. Long-term persistence with statin treatment in a not-for-profit health maintenance organization: a population-based retrospective cohort study in Israel. *Clin Ther*. 2008;30:2167–79.
452. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002;288:462–7.
453. McGinnis BD, Olson KL, Delate TM, Stolcpart RS. Statin adherence and mortality in patients enrolled in a secondary prevention program. *Am J Manag Care*. 2009;15:689–95.
454. Huser MA, Evans TS, Berger V. Medication adherence trends with statins. *Adv Ther*. 2005;22:163–71.
455. Bosworth HB, Granger BB, Mendys P, Brindis R, Burkholder R, Czajkowski SM, Daniel JG, Ekman I, Ho M, Johnson M, Kimmel SE, Liu LZ, Musaus J, Shrank WH, Whalley Buono E, Weiss K, Granger CB. Medication adherence: a call for action. *Am Heart J*. 2011;162:412–24.
456. Hinchcliffe A. Patient Adherence to Treatment with Statins for the Prevention of Cardiovascular Disease. Cardiff: Public Health Wales NHS Trust, 2011.
457. Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, Wilson TW, Stang MR, Semchuk WM. Adherence to statins, beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors following a first cardiovascular event: a retrospective cohort study. *Can J Cardiol*. 2005;21:485–8.
458. Wei L, Wang J, Thompson P, Wong S, Struthers AD, MacDonald TM. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. *Heart*. 2002;88:229–33.
459. Corrao G, Conti V, Merlino L, Catapano AL, Mancia G. Results of a retrospective database analysis of adherence to statin therapy and risk of nonfatal ischemic heart disease in daily clinical practice in Italy. *Clin Ther*. 2010;32:300–10.
460. Aubert RE, Yao J, Xia F, Garavaglia SB. Is there a relationship between early statin compliance and a reduction in healthcare utilization? *Am J Manag Care*. 2010;16:459–66.
461. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005;43:521–30.
462. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*. 2012;125:882–887.e1.
463. Wise J. Open letter raises concerns about NICE guidance on statins. *BMJ*. 2014;348:g3937.
464. Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? *BMJ*. 2013;347:f6123.
465. Huffman M, Taylor F, Ebrahim S. Huffman and colleagues' response to Abramson and colleagues' article on statins in low risk people. *BMJ*. 2014;348:g1520.
466. Ajzen I. The Theory of Planned Behaviour. *Organ Behav Hum Decis Process*. 1991;50:179–211.
467. Becker MH. The Health Belief Model and personal health behaviour. *Health Educ Monogr*. 1974;2:324–508.
468. Rich A, Brandes K, Mullan B, Hagger MS. Theory of planned behavior and adherence in chronic illness: a meta-analysis. *J Behav Med*. 2015;38:673–88.
469. Kamran A, Sadeghieh Ahari S, Biria M, Malepour A, Heydari H. Determinants of patient's adherence to hypertension medications: application of health belief model among rural patients. *Ann Med Health Sci Res*. 2014;4:922–7.
470. Jackson C, Eliasson L, Barber N, Weinman J. Applying COM-B to medication adherence. *Eur Health Psychol*. 2014;16:7–17.
471. Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci*. 2011;6:42.
472. Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2010;44:1410–21.
473. Latry P, Molimard M, Dedieu B, Couffinhal T, Bégaud B, Martin-Latry C. Adherence with statins in a real-life setting is better when associated cardiovascular risk factors increase: a cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2011;11:46.
474. Lewey J, Shrank WH, Bowry AD, Kilabuk E, Brennan TA, Choudhry NK. Gender and racial disparities in adherence to statin therapy: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2013;165:665–78.e1.
475. Harrison TN, Derose SF, Cheetham TC, Chiu V, Vansomphone SS, Green K, Tunceli K, Scott RD, Marrett E, Reynolds K. Primary nonadherence to statin therapy: patients' perceptions. *Am J Manag Care*. 2013;19:e133–9.
476. DeWalt DA, Broucksou KA, Hawk V, Brach C, Hink A, Rudd R, Callahan L. Developing and testing the health literacy universal precautions toolkit. *Nurs Outlook*. 2011;59:85–94.
477. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2005;55:305–12.
478. Bandura A. *Self-Efficacy: The Exercise of Control*. New York: Freeman, 1997.
479. Schedlbauer A, Davies P, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;3:CD004371.
480. Nieuwlaar R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, Agoristas T, Mistry N, Iorio A, Jack S, Sivaramalingam B, Iserman E, Mustafa RA, Jedraszewski D, Cotoi C, Haynes RB. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD000011.
481. Martin SS, Sperling LS, Blaha MJ, Wilson PW, Gluckman TJ, Blumenthal RS, Stone NJ. Clinician-patient risk discussion for atherosclerotic cardiovascular disease prevention: importance to implementation of the 2013 ACC/AHA Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1361–8.
482. Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, Grobbee DE, Bots ML, Reddy KS, Cidambi R, Bompont S, Billot L, Rodgers A. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:918–29.
483. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, Bansilal S, Fernández-Ortiz A, Alvarez L, Guzmán L, Linares JC, García F, D'Aniello F, Arnáiz JA, Varea S, Martínez F, Lorenzetti A, Imaz I, Sánchez-Gómez LM, Roncaglioni MC, Baviera M, Smith SC Jr, Taubert K, Pocock S, Brotons C, Farkouh ME, Fuster V. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2071–82.
484. Ryan R, Santesso N, Lowe D, Hill S, Grimshaw J, Prictor M, Kaufman C, Cowie G, Taylor M. Interventions to improve safe and effective medicines use by consumers: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD007768.
485. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Lachen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter J, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM; Authors/ Task Force Members. 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 Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315–81.