

Artículo especial

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

Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias

Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS)

Desarrolladas con la colaboración especial de la Asociación Europea para la Prevención y Rehabilitación Cardiovascular[◊]

Autores/miembros del Grupo de Trabajo: Željko Reiner* (Coordinador de la ESC) (Croacia), Alberico L. Catapano* (Coordinador de la EAS) (Italia), Guy De Backer (Bélgica), Ian Graham (Irlanda), Marja-Riitta Taskinen (Finlandia), Olov Wiklund (Suecia), Stefan Agewall (Noruega), Eduardo Alegría (España), M. John Chapman (Francia), Paul Durrington (Reino Unido), Serap Erdine (Turquía), Julian Halcox (Reino Unido), Richard Hobbs (Reino Unido), John Kjekshus (Noruega), Pasquale Perrone Filardi (Italia), Gabriele Riccardi (Italia), Robert F. Storey (Reino Unido) y David Wood (Reino Unido)

Comité de la ESC para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC) (comités de 2008-2010 y 2010-2012): Jeroen Bax (coordinador de las GPC de 2010-2012) (Países Bajos), Alec Vahanian (coordinador de las GPC de 2008-2010) (Francia), Angelo Auricchio (Suiza), Helmut Baumgartner (Alemania), Claudio Ceconi (Italia), Veronica Dean (Francia), Christi Deaton (Reino Unido), Robert Fagard (Bélgica), Gerasimos Filippatos (Grecia), Christian Funck-Brentano (Francia), David Hasdai (Israel), Richard Hobbs (Reino Unido), Arno Hoes (Países Bajos), Peter Kearney (Irlanda), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh (Bélgica), Theresa McDonagh (Reino Unido), Cyril Moulin (Francia), Don Poldermans (Países Bajos), Bogdan A. Popescu (Rumanía), Zeljko Reiner (Croacia), Udo Sechtem (Alemania), Per Anton Sirnes (Noruega), Michal Tendera (Polonia), Adam Torbicki (Polonia), Panos Vardas (Grecia), Petr Widimsky (República Checa) y Stephan Windecker (Suiza)

Revisores del documento: Christian Funck-Brentano (coordinador de revisión de las GPC) (Francia), Don Poldermans (coordinador de revisión) (Países Bajos), Guy Berkenboom (Bélgica), Jacqueline De Graaf (Países Bajos), Olivier Descamps (Bélgica), Nina Gotcheva (Bulgaria), Kathryn Griffith (Reino Unido), Guido Francesco Guida (Italia), Sadi Gulec (Turquía), Yaakov Henkin (Israel), Kurt Huber (Austria), Y. Antero Kesaniemi (Finlandia), John Lekakis (Grecia), Athanasios J. Manolis (Grecia), Pedro Marques-Vidal (Suiza), Luis Masana (España), John McMurray (Reino Unido), Miguel Mendes (Portugal), Zurab Pagava (Georgia), Terje Pedersen (Noruega), Eva Prescott (Dinamarca), Quitéria Rato (Portugal), Giuseppe Rosano (Italia), Susana Sans (España), Anton Stalenhoef (Países Bajos), Lale Tokgozoglu (Turquía), Margus Viigimaa (Estonia), M.E. Wittekoek (Países Bajos) y José Luis Zamorano (España)

*Autores para correspondencia: University Hospital Center Zagreb, School of Medicine, University of Zagreb, Salata 2, 10 000 Zagreb, Croacia.

Correo electrónico: zreiner@kbc-zagreb.hr (Ž. Reiner).

Department of Pharmacological Science, University of Milan, Via Balzaretto, 9, 20133 Milán, Italia.

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

◊Otras entidades de la ESC que han participado en el desarrollo de este documento:

Asociaciones: Asociación para la Insuficiencia Cardíaca.

Grupos de Trabajo: Farmacología Cardiovascular y Tratamiento Farmacológico, Hipertensión y Corazón, Trombosis.

Consejos: Práctica Cardiológica, Cuidados Cardiovasculares Primarios, Imagen Cardiovascular.

El contenido de esta Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) ha sido 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, editora de *European Heart Journal* y representante autorizado de la ESC para estas cuestiones.

Descargo de responsabilidad. Esta guía recoge la opinión de la ESC y ha sido elaborada tras el estudio minucioso de los datos y la evidencia disponibles hasta la fecha. Se espera que los profesionales de la salud la tengan en consideración a la hora de tomar decisiones clínicas. 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. Es también responsabilidad del profesional verificar la normativa y la legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos.

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

©2011 The European Society of Cardiology & European Atherosclerosis Association. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de autorizaciones contactar con: journals.permissions@oup.com

Palabras clave:

Dislipemia. Colesterol. Triglicéridos. Tratamiento. Enfermedades cardiovasculares. Guías de práctica clínica.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Preámbulo	3	10.8 Enfermedades autoinmunitarias.....	33
2. Introducción.....	4	10.9 Enfermedad renal.....	34
2.1 Magnitud del problema	4	10.10 Pacientes trasplantados.....	35
2.2 Dislipemias.....	4	10.11 Enfermedad arterial periférica.....	35
3. Riesgo cardiovascular total.....	5	10.12 Accidente cerebrovascular	36
3.1 Estimación del riesgo cardiovascular total.....	5	10.13 Pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana ..	37
3.2 Niveles de riesgo.....	7	11. Determinación de lípidos y enzimas en pacientes en tratamiento hipolipemiante	37
4. Determinación de las concentraciones de lípidos y apolipoproteínas	9	12. Cómo mejorar la adherencia a los cambios en el estilo de vida y el cumplimiento del tratamiento farmacológico.....	37
5. Objetivos del tratamiento.....	13	13. Bibliografía	39
6. Cambios en el estilo de vida para mejorar el perfil de lípidos plasmáticos	14	Anexos	45
6.1 Influencia del estilo de vida en el colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.....	14	Anexo 1. Tablas SCORE con colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad	45
6.2 Influencia del estilo de vida en las concentraciones de triglicéridos	15	Anexo 2. Estrategia práctica para alcanzar los objetivos del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad	53
6.3 Influencia del estilo de vida en las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad	16	Anexo 3. Inhibidores e inductores de vías enzimáticas involucradas en el metabolismo de las estatinas	54
6.4 Suplementos dietéticos y alimentos funcionales que actúan en las concentraciones de lípidos plasmáticos.....	16	Anexo 4. Referencias adicionales	55
6.5 Recomendaciones sobre el estilo de vida	17		
7. Fármacos para el tratamiento de la hipercolesterolemia	19		
7.1 Estatinas.....	19		
7.2 Secuestradores de ácidos biliares	20		
7.3 Inhibidores de la absorción del colesterol	21		
7.4 Ácido nicotínico.....	21		
7.5 Combinaciones de fármacos	21		
7.5.1 Estatinas y secuestradores de ácidos biliares	21		
7.5.2 Estatinas e inhibidores de la absorción del colesterol ..	21		
7.5.3 Otras combinaciones.....	21		
7.6 Aféresis de lipoproteínas de baja densidad	22		
7.7 Perspectivas futuras.....	22		
8. Fármacos para el tratamiento de la hipertrigliceridemia.....	22		
8.1 Manejo de la hipertrigliceridemia	22		
8.2 Fibratos	23		
8.3 Ácido nicotínico	23		
8.4 Ácidos grasos n-3	24		
8.5 Combinaciones de fármacos	24		
8.5.1 Estatinas y fibratos	24		
8.5.2 Estatinas y ácido nicotínico.....	25		
8.5.3 Estatinas y ácidos grasos n-3	25		
9. Fármacos que afectan a las lipoproteínas de alta densidad	25		
9.1 Estatinas.....	25		
9.2 Fibratos	26		
9.3 Ácido nicotínico	26		
9.4 Inhibidores de la proteína transportadora de ésteres de colesterol	26		
9.5 Perspectivas futuras.....	26		
10. Manejo de las dislipemias en distintos contextos clínicos	26		
10.1 Dislipemia familiar	26		
10.1.1 Hiperlipemia familiar combinada	26		
10.1.2 Hipercolesterolemia familiar	27		
10.1.3 Disbetalipoproteinemia familiar	28		
10.1.4 Deficiencia familiar de lipoproteinlipasa	28		
10.1.5 Otros trastornos genéticos del metabolismo de las lipoproteínas	29		
10.2 Niños	29		
10.3 Mujeres	29		
10.4 Ancianos	30		
10.5 Síndrome metabólico y diabetes mellitus	30		
10.6 Pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a una intervención coronaria percutánea	32		
10.7 Insuficiencia cardíaca y valvulopatías	33		

Abreviaturas y acrónimos

4D: Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie.
4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study.
ABC-1: transportador ABC1.
ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes.
ACV: accidente cerebrovascular.
AGMI: ácidos grasos monoinsaturados.
AGPI: ácidos grasos poliinsaturados.
AGS: ácidos grasos saturados.
AIM-HIGH: Atherothrombosis Intervention in Metabolic
 syndrome with Low HDL-C/High Triglyceride and Impact on
 Global Health Outcomes.
ALT: alanina aminotransferasa.
apo (a): apolipoproteína (a).
apoA1: apolipoproteína A1.
apoB: apolipoproteína B
apoC: apolipoproteína C
apoE: apolipoproteína E.
ARBITER-6 HALTS: Arterial Biology for the Investigation of
 the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6: HDL and LDL
 Treatment Strategies in Atherosclerosis.
ARMYDA: Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage
 During Angioplasty.
ASSIGN: modelo de estimación del riesgo cardiovascular de la
 Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
AURORA: A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects
 On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and
 cardiovascular events.
BIP: Bezafibrate Infarction Prevention.
CABG: cirugía de revascularización coronaria.
CETP: proteína de transferencia de los ésteres de colesterol.
cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.
CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades.
CK: creatinina.
cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.
CORONA: Controlled ROsuvastatin multiNAtional study in heart
 failure.
CT: colesterol total.
CTT: Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration.
CV: cardiovascular.
Dal-OUTCOMES: Dalcetrapib Outcomes trial.

DGAT-2: diacilglicerol aciltransferasa-2.
 DHA: ácido docosahexanoico.
 EAP: enfermedad arterial periférica.
 EAS: Sociedad Europea de Aterosclerosis.
 EC: enfermedad coronaria.
 ECV: enfermedad cardiovascular.
 EPA: ácido eicosapentaenoico.
 ERC: enfermedad renal crónica.
 ESC: Sociedad Europea de Cardiología.
 FATS: Familial Atherosclerosis Treatment Study.
 FIELD: Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes.
 GIMC: grosor íntima-media carotídeo.
 GISSI-HF: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Effect of rosuvastatin in patients with chronic Heart Failure.
 GISSI-P: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Prevenzione.
 HATS: HDL-Atherosclerosis Treatment Study.
 HbA_{1c}: glucohemoglobina.
 HDL: lipoproteína de alta densidad.
 HF: hipercolesterolemia familiar.
 HFC: hiperlipemia familiar combinada.
 HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigótica.
 HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigótica.
 HHS: Helsinki Heart Study.
 HMG-CoA: hidroximetilglutaril coenzima A.
 HPS: Heart Protection Study.
 HPS2-THRIVE: Heart Protection Study 2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events.
 hs-CRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad.
 HTG: hipertrigliceridemia.
 IC: insuficiencia cardiaca.
 ICP: intervención coronaria percutánea.
 IDL: lipoproteínas de densidad intermedia.
 ILLUMINATE: Investigation of Lipid Levels Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events.
 IM: infarto de miocardio.
 IMC: índice de masa corporal.
 IRT: insuficiencia renal terminal.
 JUPITER: Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin Study.
 LCAT: lecitinaciltransferasa.
 LDL: lipoproteína de baja densidad.
 LDLR: receptores de las lipoproteínas de baja densidad.
 LES: lupus eritematoso sistémico.
 Lp(a): lipoproteína (a).
 LPL: lipoproteinlipasa.
 MTP: proteína microsomal de transferencia.
 NICE: *National Institute for Health and Clinical Excellence*.
 NNT: número de pacientes que es necesario tratar.
 NYHA: *New York Heart Association*.
 OMS: Organización Mundial de la Salud.
 PCSK9: proproteína convertasa subtilisina kexina 9.
 PPAR: receptor activado de proliferador de peroxisoma.
 PPP: Pravastatin Pooling Project.
 PROCAM: Prospective Cardiovascular Munster study.
 PROSPER: Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk.
 PROVE-IT: Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy.
 RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterona.
 REVEAL: Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification.
 RRR: reducción relativa del riesgo.
 SCA: síndrome coronario agudo.

SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation.
 SEAS: Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis.
 SHARP: Study of Heart And Renal Protection.
 TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad.
 TFG: tasa de filtración glomerular.
 TG: triglicéridos.
 TNT: Treating to New Targets Trial.
 TRL: lipoproteína rica en triglicéridos.
 ULN: límite superior de la normalidad.
 USF 1: factor 1 de transcripción (*upstream stimulatory factor 1*, de sus siglas en inglés).
 VA-HIT: Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial.
 VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.
 VLDL: lipoproteína de muy baja densidad.

Factores de conversión

mg/dl colesterol = mmol/l × 38,6
 mg/dl triglicéridos = mmol/l × 88,5
 mg/dl glucosa = mmol/l × 18

1. PREÁMBULO

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) y los Documentos de Consenso de Expertos tienen como objetivo presentar toda la evidencia relevante sobre un tema particular para ayudar a los médicos a seleccionar la mejor estrategia posible de tratamiento para un paciente en particular, que sufre una determinada enfermedad, teniendo en cuenta no sólo el resultado final, sino también sopesando los riesgos y los beneficios de un procedimiento diagnóstico o terapéutico concreto. Las GPC no sustituyen a los libros de texto, son un complemento de estos y cubren los temas curriculares de la ESC. Las GPC y las recomendaciones deben asistir a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario. No obstante, el juicio último sobre el cuidado de un paciente concreto lo debe tomar el médico responsable de su cuidado.

En los últimos años, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y otras sociedades y organizaciones han publicado un gran número de GPC. Debido al impacto de las GPC, se han establecido criterios de calidad para su elaboración de forma que todas las decisiones se presenten de forma clara y transparente al usuario. Las recomendaciones de la ESC para la elaboración y publicación de GPC se pueden encontrar en la sección de guías de la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/ruleswriting.aspx>). 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 fueron seleccionados por la ESC en representación de los profesionales de la salud dedicados a los cuidados médicos de la patología tratada en el presente documento. Los expertos seleccionados por la ESC realizaron una revisión exhaustiva de la evidencia publicada sobre diagnóstico, manejo y/o prevención de una entidad concreta según las normas establecidas por el comité de la ESC para la elaboración de GPC. 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 de acuerdo con escalas predefinidas, tal como se indica en las tablas 1 y 2.

Tabla 1
Clases de recomendación

Clases de recomendación	Definición	Expresiones propuestas
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general de 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 de que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

Los miembros del Grupo de Trabajo han declarado por escrito cualquier relación que se pueda considerar conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas han sido archivadas y se pueden encontrar 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 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 y expertos externos revisan exhaustivamente el documento, tras lo cual es aprobado por todos los miembros del Grupo de Trabajo. Por último, el documento final es aprobado por el Comité para su publicación en el *European Heart Journal*.

La tarea de elaboración de GPC incluye no sólo la integración de la investigación más reciente, sino también la creación de herramientas educacionales y programas de implementación de las recomendaciones. Para su implementación, se desarrollan ediciones de bolsillo, resúmenes en diapositivas, folletos y versiones electrónicas para aplicaciones digitales (*smartphone*, 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 en la vida 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.

Las GPC deben asistir a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario; no obstante, el juicio último sobre el cuidado de un paciente concreto, en consulta con dicho paciente y, si fuera necesario, con su representante legal, debe tomarlo el médico responsable de su cuidado. Además, es responsabi-

lidad del profesional de la salud comprobar la normativa aplicable a fármacos y dispositivos médicos antes de su prescripción.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Magnitud del problema

La enfermedad cardiovascular (ECV) producida por la aterosclerosis de la pared arterial y por trombosis es la mayor causa de muerte prematura y discapacidad ajustada por años de vida en Europa y su frecuencia aumenta en los países en desarrollo¹. En la Unión Europea, el coste económico de la ECV representa un gasto anual de unos 192.000 millones de euros en costes sanitarios directos e indirectos¹.

Las entidades clínicas más importantes son la enfermedad coronaria (EC), los accidentes cerebrovasculares (ACV) isquémicos y la enfermedad arterial periférica (EAP).

Las causas de la ECV son multifactoriales. Algunos factores están relacionados con el estilo de vida, como el consumo de tabaco, la falta de actividad física y los hábitos alimentarios, por lo que son modificables. Otros factores de riesgo modificables son la presión sanguínea elevada, la diabetes mellitus tipo 2 y las dislipemias, mientras que entre los factores no modificables se encuentran la edad y el sexo masculino.

La presente GPC trata sobre el manejo de las dislipemias como parte esencial e integral de la prevención de la ECV.

La prevención y el tratamiento de las dislipemias deben estar incluidos siempre en el marco más amplio de la prevención de las ECV, que ha sido tratada en las guías elaboradas por los grupos de trabajo de sociedades europeas sobre prevención de las ECV en la práctica clínica²⁻⁵. La última versión de esta guía fue publicada en 2007⁵ y en 2012 aparecerá la versión actualizada.

La presente guía conjunta de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias es complementaria a la guía sobre prevención de las ECV en la práctica clínica y está dirigida no solo a médicos (p. ej., médicos generales o cardiólogos) interesados en la prevención de las ECV, sino también a especialistas de unidades de lípidos o de metabolismo dedicadas al manejo de dislipemias de clasificación y tratamiento más difícil.

2.2 Dislipemias

El metabolismo de los lípidos puede sufrir diferentes trastornos que resultan en cambios de la función y/o de las concentraciones de lipoproteínas en plasma. Estos cambios por sí solos o en la interacción con otros factores de riesgo CV pueden afectar al desarrollo de la aterosclerosis.

Por lo tanto, las dislipemias cubren un amplio espectro de trastornos lipídicos, algunos de los cuales son de gran importancia en la prevención de las ECV. Las dislipemias pueden estar relacionadas con otras enfermedades (dislipemias secundarias) o con la interacción entre la predisposición genética y los factores del entorno.

Tabla 2
Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis
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

La elevación del colesterol total (CT) y del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ha sido objeto de especial atención, especialmente porque se puede modificar con cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico. Según los resultados de numerosos estudios clínicos controlados, disponemos de evidencia suficiente de que la reducción del CT y el cLDL pueden prevenir las EVC. Por lo tanto, las concentraciones de CT y cLDL siguen siendo el objetivo primordial del tratamiento.

Además de la elevación del CT y de las concentraciones de cLDL, existen otros tipos de dislipemias que podrían originar la aparición prematura de ECV. Un patrón específico, denominado tríada lipídica aterogénica, parece ser más frecuente que otros y consiste en la coexistencia de un aumento de lipoproteínas residuales de muy baja densidad (VLDL) que se manifiestan como concentraciones ligeramente elevadas de triglicéridos (TG), un aumento de partículas pequeñas y densas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y valores reducidos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). La evidencia derivada de estudios clínicos es escasa en cuanto a la eficacia y la seguridad de las intervenciones sobre estos factores para reducir el riesgo de ECV; por lo tanto, dicho patrón o sus componentes se deben considerar objetivos opcionales en la prevención de las ECV.

Las dislipemias pueden tener significados distintos en distintos subgrupos de pacientes, y pueden estar relacionadas con la predisposición genética y/o la presencia de comorbilidades. Esto requiere una atención especial, complementaria al manejo del riesgo CV total.

3. RIESGO CARDIOVASCULAR TOTAL

3.1 Estimación del riesgo cardiovascular total

En el contexto de esta GPC, el riesgo CV se refiere a la probabilidad de que una persona sufra un evento CV aterosclerótico en un plazo definido.

Fundamentos del riesgo total de enfermedad cardiovascular

Las guías actuales sobre prevención de las ECV en la práctica clínica recomiendan la evaluación del riesgo total de EC o ECV porque, en la mayoría de las personas, la ECV aterosclerótica es el producto de una serie de factores de riesgo. Disponemos de numerosos sistemas de evaluación del riesgo que han sido ampliamente validados, entre ellos, los sistemas Framingham, SCORE (estimación sistemática del riesgo coronario), ASSIGN (modelo de estimación del riesgo CV de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*), Q-Risk, PROCAM (Estudio cardiovascular prospectivo de Munster) y el modelo de la Organización Mundial de la Salud (OMS)^{6,7}.

En la mayoría de las GPC se utilizan sistemas de estimación de riesgo basados en el sistema Framingham o el SCORE^{8,9}.

En la práctica, la mayoría de los sistemas de estimación de riesgo son comparables cuando se aplican a poblaciones similares a las poblaciones de las que se deriva el sistema de estimación de riesgo^{6,7} y pueden ser recalibrados para diferentes poblaciones⁶. La última guía europea conjunta sobre prevención de las ECV en la práctica clínica⁵ recomienda el uso del sistema SCORE porque está basado en series de datos derivados de cohortes europeas grandes y representativas.

Las tablas de riesgo, como las utilizadas en el modelo SCORE, facilitan la estimación del riesgo en personas aparentemente sanas que no presentan signos de enfermedad clínica o preclínica. Los pacientes que han sufrido un evento clínico, como un síndrome coronario agudo (SCA) o un ACV, tienen un riesgo alto de sufrir después otro evento y deben ser referidos automáticamente a evaluación intensiva y manejo de los factores de riesgo.

Los principios básicos para la evaluación del riesgo se tratarán más adelante en este capítulo y pueden definirse como sigue⁵:

1. Se considera automáticamente en riesgo CV total muy elevado o elevado y se requiere el manejo activo de todos los factores de riesgo de las personas con:

- ECV conocida.
- Diabetes mellitus tipo 2 o tipo 1 con microalbuminuria.
- Niveles muy elevados de factores individuales de riesgo.
- Enfermedad renal crónica (ERC).

2. Para el resto de la población, se recomienda el uso de un sistema de valoración del riesgo, como el SCORE, para estimar el riesgo CV total, ya que muchas personas pueden presentar varios factores de riesgo que en combinación pueden resultar en niveles inesperadamente elevados de riesgo CV total.

El sistema SCORE se diferencia de otros modelos anteriores en varios aspectos importantes, y se ha modificado en cierta forma para esta GPC.

El sistema SCORE estima el riesgo a 10 años de un primer evento aterosclerótico mortal, como un infarto, un ACV u otra enfermedad arterial oclusiva, incluida la muerte súbita. Las estimaciones de riesgo se representan en gráficos para regiones europeas de alto y bajo riesgo (figs. 1 y 2). Se incluyen todos los códigos de las enfermedades de la Clasificación Internacional de Enfermedades que puedan considerarse ateroscleróticas. La mayoría de los modelos de riesgo estiman únicamente el riesgo de EC.

Según la definición de la guía de 2007, cualquier persona con un riesgo a 10 años de muerte CV $\geq 5\%$ tiene un riesgo aumentado⁵. Las razones para mantener un sistema que estima eventos mortales frente a eventos mortales totales + no mortales es que los segundos dependen de la definición, los avances en las pruebas diagnósticas y los métodos de comprobación, todos los cuales pueden variar, lo que resulta en multiplicadores muy variables para la conversión de los eventos mortales en totales. Además, los gráficos de eventos totales, al contrario que los basados en la mortalidad, no se pueden recalibrar fácilmente para diferentes poblaciones.

Obviamente, el riesgo total de eventos mortales + no mortales es mayor y hay gran interés en la comunidad médica de que esto se cuantifique. Los datos del SCORE indican que el riesgo total de un evento CV es 3 veces mayor que el riesgo CV mortal entre los varones; por ello, un riesgo SCORE del 5% se traduce en un riesgo de ECV del 15% en los objetivos de ECV totales (eventos mortales y no mortales); el multiplicador es algo más elevado en mujeres y más bajo en ancianos.

Los médicos clínicos piden a menudo que se establezca un umbral de intervención a partir del cual se adopten medidas terapéuticas, pero esto es problemático, ya que el riesgo es un continuo y no hay un umbral en el que, por ejemplo, se pueda indicar automáticamente un fármaco, esto se aplica a todos los factores de riesgo continuos, como el colesterol en plasma o la presión sistólica. Los objetivos que se proponen en este documento reflejan este concepto. Las personas jóvenes con niveles de riesgo altos representan un problema particular; un riesgo absoluto bajo puede esconder un riesgo relativo muy alto para el que se debería recomendar cambios importantes en el estilo de vida. Por esta razón, junto a las escalas de riesgo absoluto, se incluyen escalas de riesgo relativo para ilustrar que, especialmente en personas jóvenes, los cambios en el estilo de vida pueden reducir el riesgo relativo de forma importante, a la vez que se reduce el aumento del riesgo absoluto que ocurre con el envejecimiento (fig. 3).

En este sentido, las personas mayores también representan un problema. En algunas categorías de edad, la gran mayoría de personas (especialmente varones) tendrán una estimación de riesgo de muerte CV $> 5\text{-}10\%$, únicamente por la edad (y el sexo) incluso cuando otros factores de riesgo sean relativamente bajos. Esto puede conducir a un uso excesivo de fármacos en los ancianos que debe ser valorado detenidamente por el médico.

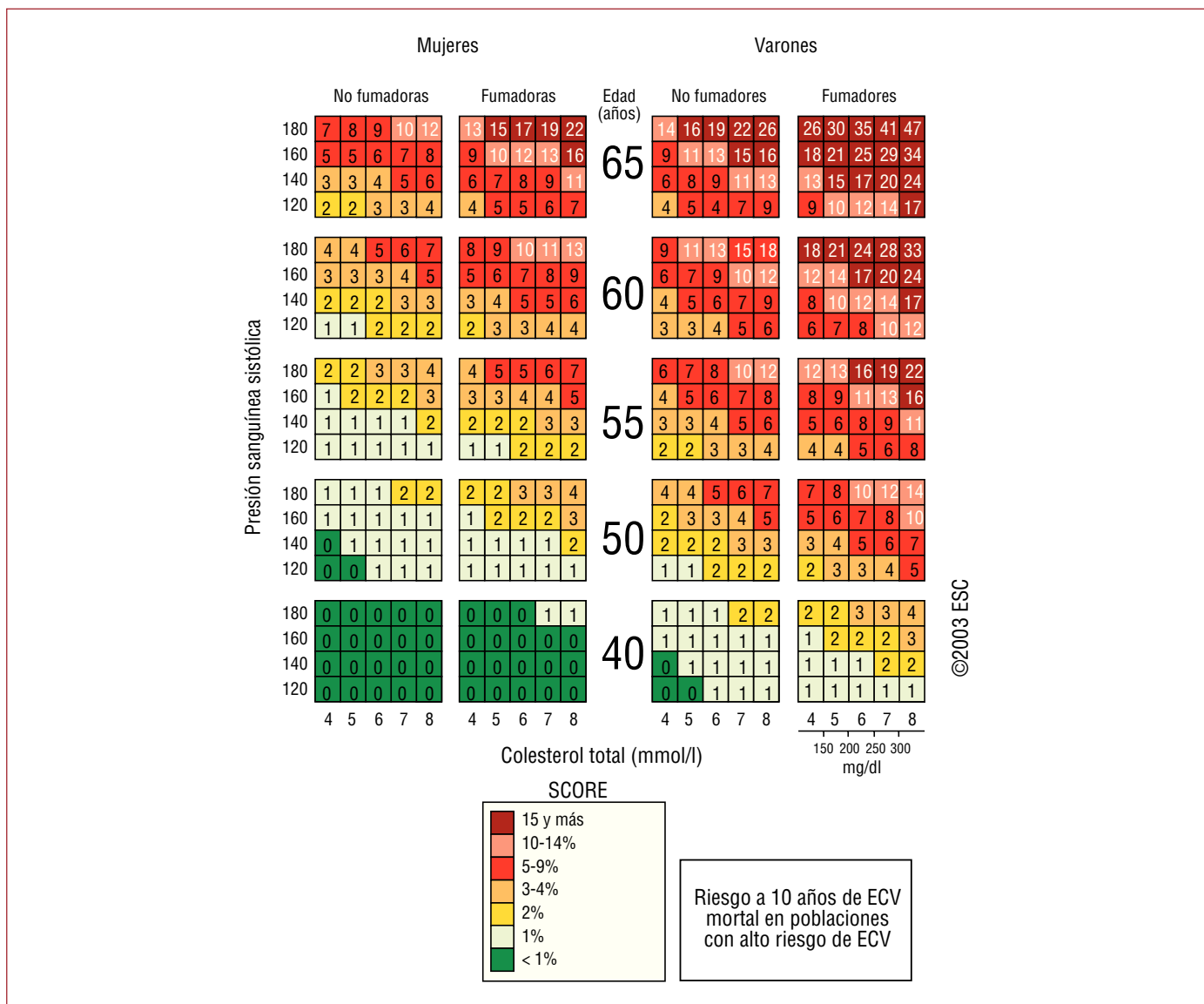


Figura 1. Tabla del sistema SCORE: riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular (ECV) mortal en poblaciones con alto riesgo cardiovascular basado en los siguientes factores: edad, sexo, tabaquismo, presión sistólica y colesterol total. Para convertir el riesgo de ECV mortal en riesgo de ECV total (mortal + no mortal), multiplique por 3 para los varones, por 4 para las mujeres y por un número ligeramente inferior para personas mayores. Nota: el gráfico SCORE es para uso en personas sin ECV establecida, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica o niveles muy elevados de factores de riesgo individuales, debido a que esas personas ya están en un grupo de riesgo alto y requieren un manejo intensivo de los factores de riesgo.

Se presentan gráficas para el colesterol total. Sin embargo, estudios ulteriores sobre los datos del SCORE^{10,11} muestran que el cHDL contribuye sustancialmente a la estimación del riesgo si se computa como una variable separada opuesta a la *ratio*. Por ejemplo, el cHDL modifica el riesgo en todos los niveles según las gráficas de colesterol del SCORE¹⁰. Además, este efecto se observa en ambos sexos y todos los grupos de edad, incluidas las mujeres mayores¹¹. Esta cuestión es especialmente importante en los niveles de riesgo que están justo por debajo del umbral del 5% para la modificación intensiva del riesgo; muchas de estas personas requieren consejo médico intensivo si su concentración de cHDL es baja¹⁰. Las gráficas sobre el cHDL se incluyen en el anexo 1 de esta guía. El impacto adicional del cHDL en la estimación del riesgo se ilustra en las figuras 4 y 5. La versión electrónica del SCORE (HeartScore) se ha modificado para tener en cuenta el cHDL, y se recomienda su uso mediante la página web www.heartscore.org para mejorar la evaluación del riesgo. El HeartScore incluye también nuevos datos sobre el índice de masa corporal (IMC).

El papel de las concentraciones elevadas de TG en plasma como predictoras de ECV se ha debatido durante muchos años. Los valores de TG en ayunas se relacionan con el riesgo en análisis univariantes, pero su efecto se atenúa cuando se ajusta a otros factores, especialmente el cHDL. Más recientemente se ha centrado la atención en los títulos de TG fuera del ayuno, que podrían tener más relación con el riesgo, independientemente de los efectos del cHDL¹². Actualmente las concentraciones de TG no se incluyen en las gráficas de riesgo. También se ha valorado el efecto de factores adicionales de riesgo, como las concentraciones de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) y homocisteína. Su contribución a las estimaciones del riesgo CV absoluto para pacientes individuales (además de los demás factores de riesgo convencionales) es, por lo general, pequeña.

Se ha reconsiderado el impacto de la diabetes mellitus referida por el paciente. El impacto de la diabetes mellitus en el riesgo parece ser mayor que en los sistemas de riesgo basados en la cohorte del sistema Framingham, con riesgos relativos de ~5 en mujeres y ~3 en varones.

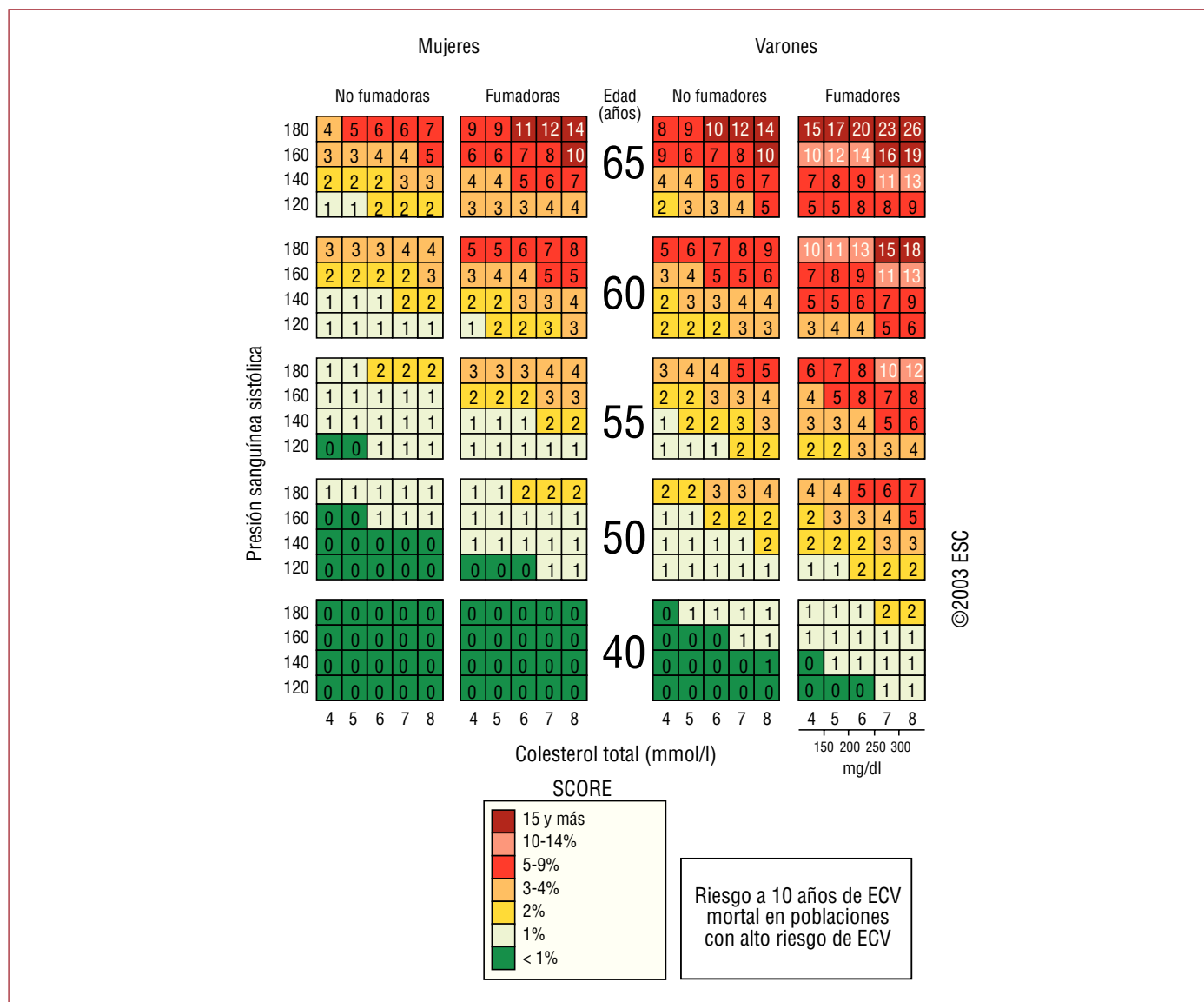


Figura 2. Tabla del sistema SCORE: riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular (ECV) mortal en poblaciones con bajo riesgo cardiovascular basado en los siguientes factores: edad, sexo, tabaquismo, presión sistólica y colesterol total. Para convertir el riesgo de ECV mortal en riesgo de ECV total (mortal + no mortal), multiplique por 3 para los varones, por 4 para las mujeres y por un número ligeramente inferior para personas mayores. Nota: el gráfico SCORE es para uso en personas sin ECV establecida, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica o niveles muy elevados de factores de riesgo individuales, debido a que esas personas ya están en un grupo de riesgo alto y requieren un manejo intensivo de los factores de riesgo.

En las figuras 1-5, los valores equivalentes aproximados para el CT son:

mmol/l	~ mg/dl
4	150
5	190
6	230
7	270
8	310

3.2 Niveles de riesgo

La estimación 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 la seguridad social y los seguros médicos.

La identificación y el manejo de los factores de riesgo no debe limitarse únicamente a las personas con un nivel de riesgo alto; las personas con riesgo moderado deben recibir consejo médico sobre cambios en el estilo de vida y, en algunos casos, tratamiento farmacológico para controlar las concentraciones plasmáticas de lípidos.

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

- Prevenir el aumento del riesgo CV total.
- Aumentar la toma de conciencia del paciente sobre los peligros del riesgo CV.
- Mejorar la comunicación del riesgo.
- Promover medidas de prevención primaria.

Las personas con riesgo bajo deben recibir consejo médico sobre cómo mantenerse en ese estado. Por lo tanto, la intensidad de las medidas preventivas debe ajustarse al riesgo CV total del paciente.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, podemos proponer los siguientes niveles de riesgo CV total:

1. Riesgo muy alto

Personas con alguno de los siguientes factores:

- ECV documentada por pruebas invasivas o no invasivas (coronariografía, resonancia magnética, ecocardiografía de estrés, placa carotídea por ultrasonidos), infarto de miocardio (IM), SCA, revascularización coronaria –intervención coronaria percutánea (ICP) o cirugía de revascularización aortocoronaria (CABG)— u otros procedimientos de revascularización arterial, accidente isquémico, EAP.
- Pacientes con diabetes mellitus tipo 2, pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y lesión de órganos diana (como microalbuminuria).
- Pacientes con ERC moderada o grave (tasa de filtración glomerular [TFG] <60ml/min/1,73 m²).
- Un riesgo SCORE calculado a 10 años ≥10%.

2. Riesgo alto

Personas con alguno de los siguientes factores:

- Factores individuales de riesgo muy elevados, como dislipemia familiar e hipertensión grave.
- Un riesgo SCORE ≥5% y un riesgo a 10 años de ECV mortal <10%.

3. Riesgo moderado

Se considera que un sujeto tiene un riesgo moderado cuando su riesgo SCORE es ≥1% y <5% a los 10 años. La mayoría de las personas de mediana edad pertenecen a esta categoría de riesgo, que depende también de otros factores como la historia familiar de enfermedad corona-

Esta tabla puede utilizarse para mostrar a las personas jóvenes con riesgo absoluto bajo que, en comparación con otras personas de su misma edad, su riesgo puede ser mucho más alto que lo esperable. Esto puede motivar al individuo a tomar decisiones tales como no fumar, llevar una alimentación saludable y practicar ejercicio, y permite identificar a quienes puedan ser candidatos para tratamiento médico

Presión sanguínea sistólica	No fumador					Fumador					©2007 ESC
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	
180	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12	
160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8	
140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6	
120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	

Adviértase que esta tabla muestra el riesgo relativo y no el absoluto. Los riesgos son relativos al 1 de la casilla inferior izquierda. Por lo tanto, una persona que se sitúe en la casilla superior derecha tiene un riesgo 12 veces mayor que una persona en la casilla inferior izquierda

Figura 3. Tabla de riesgo relativo.

ria prematura, obesidad abdominal, nivel de actividad física, concentraciones de cHDL, TG, hs-CRP, Lp(a), fibrinógenos, homocisteína y apoB y clase social.

4. Bajo riesgo

La categoría de bajo riesgo se aplica a individuos con un riesgo SCORE <1%.

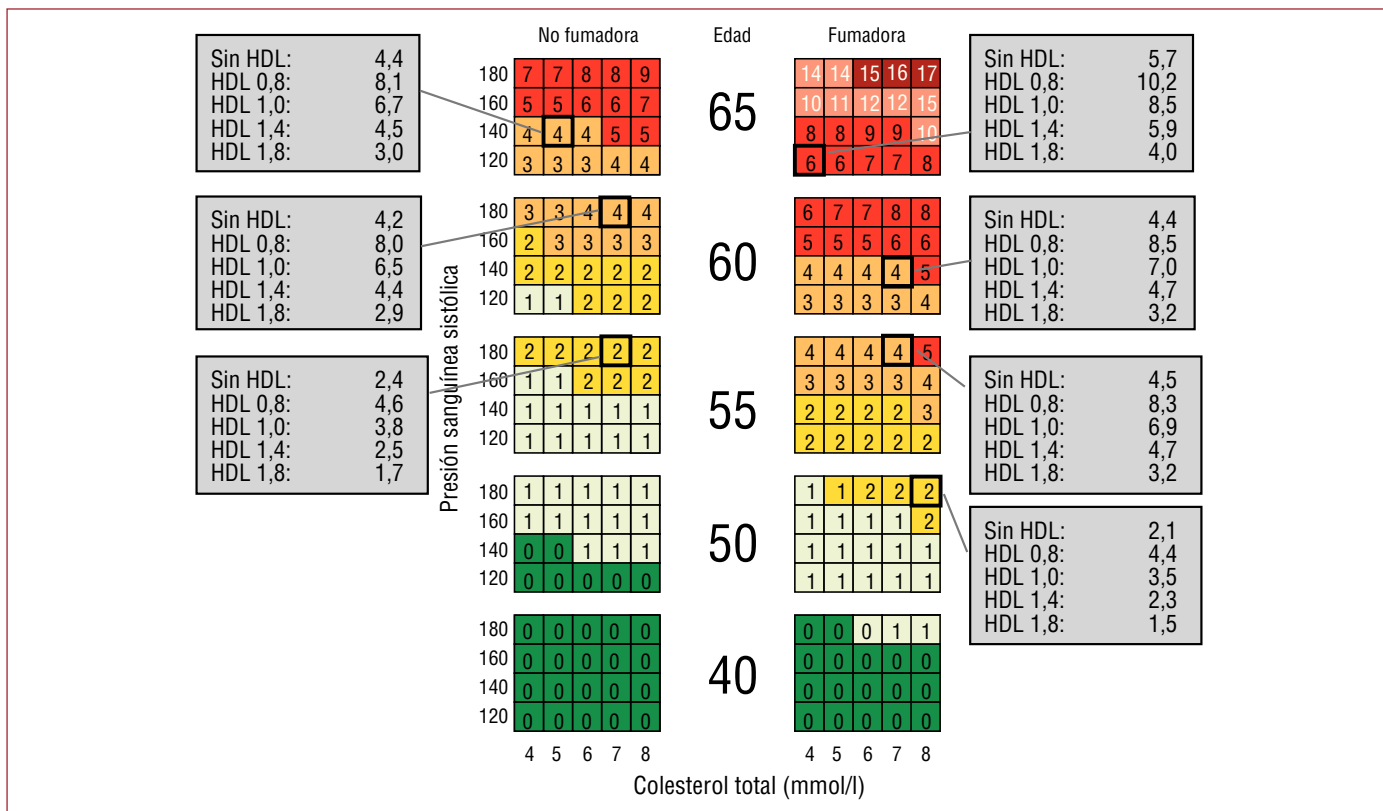


Figura 4. Función de riesgo sin colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) para mujeres en poblaciones con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, con ejemplos del riesgo estimado correspondiente a diferentes concentraciones de cHDL.

Cómo utilizar las gráficas de estimación de riesgo

- Las gráficas de bajo riesgo deben utilizarse en Bélgica, Francia, Grecia, Italia, Luxemburgo, España, Suiza y Portugal y también en países en los que se ha observado recientemente una reducción significativa de las tasas de mortalidad CV (consulte los datos recientes sobre mortalidad en la página web: [http://www.ehnheart.org/\[CVD statistics\]](http://www.ehnheart.org/[CVD statistics])). Las gráficas de alto riesgo deben utilizarse en los demás países europeos. Nótese que en algunos países se están recalculando las tasas nacionales para reflejar tendencias temporales en la distribución de la mortalidad y de los factores de riesgo. Probablemente estas gráficas representan con más precisión los niveles de riesgo reales.
- Para estimar el riesgo de muerte CV de una persona en 10 años, busque la tabla con su sexo, fumador/no fumador y edad. En la tabla busque la celda más cercana al valor de presión sanguínea y CT de la persona. La estimación del riesgo debe ajustarse hacia arriba si la persona se acerca a la siguiente categoría de edad.
- Las personas con bajo riesgo deben recibir consejo médico para mantenerse en ese estado. Aunque no se puede aplicar universalmente cierto umbral, el consejo médico debe ser más intenso cuando aumente el riesgo.
- Los riesgos relativos pueden ser inesperadamente elevados en personas jóvenes, incluso cuando los niveles de riesgo absoluto son bajos. La gráfica de riesgo relativo (fig. 3) puede ayudar a identificar y aconsejar a estas personas.
- Se pueden utilizar las gráficas para dar algunas indicaciones sobre los efectos de la reducción de los factores de riesgo, teniendo en cuenta que debe pasar un tiempo antes de que se reduzca el riesgo y que los resultados de estudios clínicos controlados, por lo general, ofrecen una mejor estimación de los beneficios. En general, las personas que dejan de fumar reducen el riesgo a la mitad.
- La presencia de factores de riesgo adicionales aumenta el riesgo (como valores bajos de cHDL y altos de TG).

El riesgo puede ser más alto de lo indicado en las gráficas en los siguientes casos:

- Individuos socialmente desvalidos; la precariedad social conlleva muchos otros factores de riesgo.
- Personas sedentarias y con obesidad central; estas características determinan muchos de los aspectos relativos al riesgo que se detallan más adelante.
- Individuos con diabetes mellitus: los nuevos análisis de los datos del SCORE indican que los individuos con diabetes conocida tienen un riesgo mucho mayor (5 veces más alto en mujeres y 3 veces más alto en varones).
- Individuos con títulos bajos de cHDL o apolipoproteína A1 (apoA1), aumento de los títulos de TG, fibrinógenos, homocisteína, apolipoproteína B (apoB) y lipoproteína (a) [Lp(a)], hipercolesterolemia familiar (HF) o aumento de la hs-CRP. Estos factores indican un mayor nivel de riesgo en ambos sexos, todos los grupos de edad y todos los niveles de riesgo. Como ya se ha mencionado, las gráficas complementarias que se incluyen en el anexo 1 ilustran el impacto adicional del cHDL en la estimación del riesgo.
- Individuos asintomáticos con evidencia preclínica de aterosclerosis; por ejemplo, la presencia de placas o un aumento del grosor de la íntima-media (GIM) carotídeo detectado por ultrasonografía carotídea.
- Individuos con función renal afectada.
- Individuos con historia familiar de ECV prematura; se considera que este factor aumenta 1,7 veces el riesgo en mujeres y 2 veces en varones.
- Por el contrario, el riesgo podría ser más bajo de lo que aparece indicado en personas con títulos elevados de cHDL o con historia familiar de longevidad.

En la tabla 3 se presentan diferentes estrategias de intervención en función del riesgo CV total y de las concentraciones de cLDL.

Intervenciones sobre el riesgo en personas mayores. Uno de los factores determinantes del riesgo CV es la edad, que podría describirse como «el tiempo de exposición» a factores de riesgo. Según esto, la tabla 3 podría indicar que la mayoría de los varones mayores, fumadores y de países de alto riesgo serían candidatos a tratamiento farmacológico, incluso cuando la presión sanguínea y las concentraciones de lípidos fuesen satisfactorias. Hasta la fecha, esta indicación no está avalada por los resultados de ensayos clínicos y se recomienda que el médico actúe según su juicio al tomar decisiones terapéuticas para personas mayores, insistiendo en la importancia de las intervenciones sobre el estilo de vida, especialmente en el abandono del tabaco como primera medida.

4. DETERMINACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE LÍPIDOS Y APOLIPOPROTEÍNAS

El cribado de los factores de riesgo, incluido el perfil lipídico, se puede considerar en varones adultos de edad ≥ 40 años y en mujeres de edad ≥ 50 o posmenopáusicas, especialmente en presencia de otros factores de riesgo. Además, se considera en alto riesgo a todas las personas con evidencia de aterosclerosis en cualquier lecho vascular o con diabetes mellitus tipo 2, independientemente de la edad y, por lo tanto, se recomienda la evaluación de su perfil lipídico. También se debe examinar a los individuos con historia familiar de ECV prematura. Existen otras entidades médicas asociadas a la ECV prematura.

Clasificadores

- Las gráficas pueden ayudar a la evaluación y el manejo del riesgo, pero se deben interpretar según el conocimiento y la experiencia del médico y teniendo en cuenta la probabilidad pretest de ECV del paciente.
- Es posible que se sobreestime el riesgo en países en que la mortalidad CV está disminuyendo y que se subestime en países con una tasa de mortalidad CV en aumento.
- A cualquier edad, las estimaciones de riesgo son más bajas en las mujeres que en los varones. Esto puede conducir a error ya que, a la postre, el número de mujeres que mueren por ECV es similar al de varones. La revisión detallada de las gráficas indica que en las mujeres el riesgo simplemente se retrasa, de forma que una mujer de 60 años se parece a un varón de 50 en lo que se refiere al riesgo.

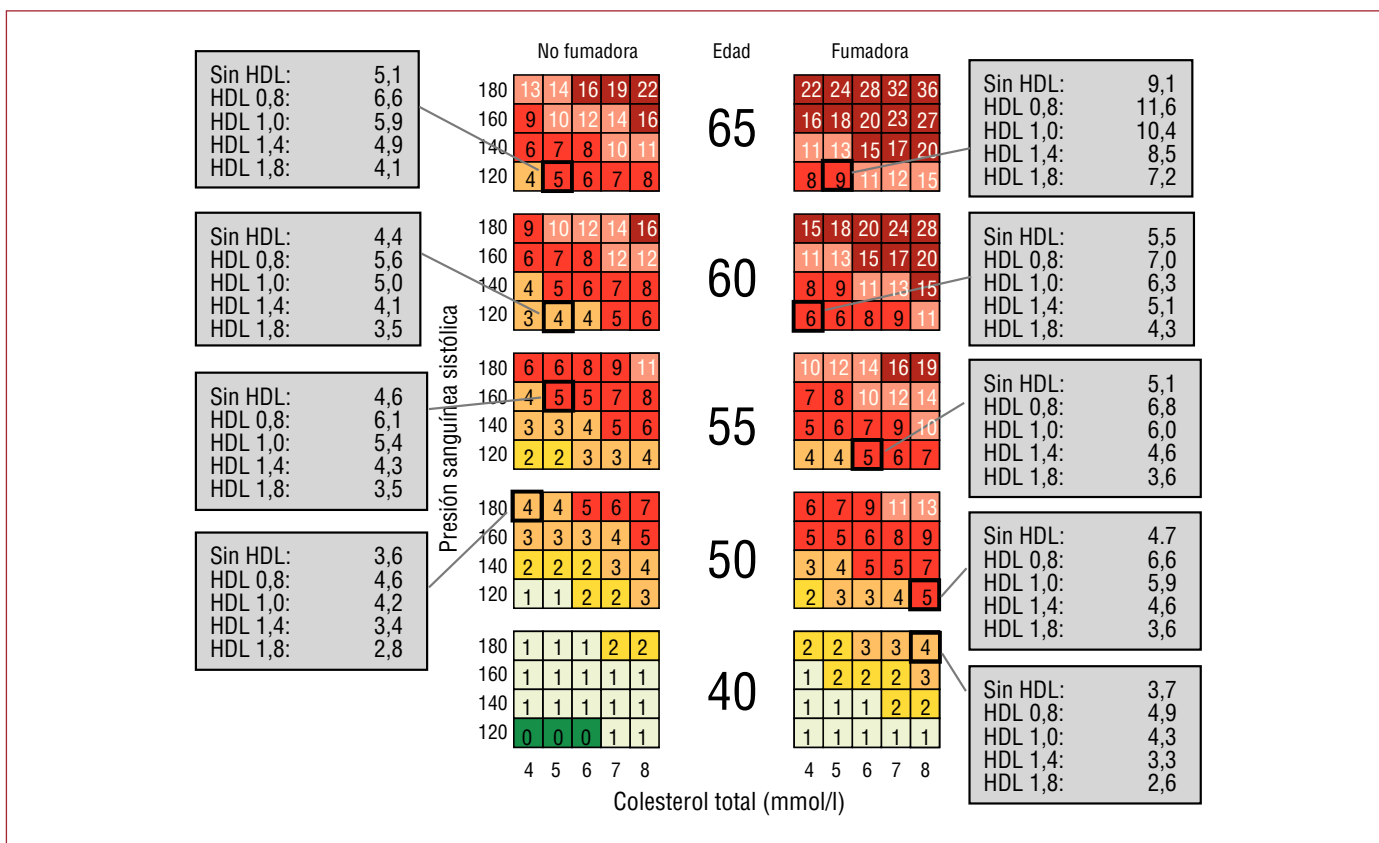


Figura 5. Función de riesgo sin colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) para varones en poblaciones con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, con ejemplos del riesgo estimado correspondiente a diferentes concentraciones de cHDL.

En pacientes con hipertensión arterial, se debe evaluar la presencia de trastornos metabólicos y dislipemias. Se debe examinar a los pacientes con obesidad central —definida para la población europea como una circunferencia de cintura ≥ 94 cm en varones (90 cm en asiáticos)

y ≥ 80 cm en mujeres— o con un IMC ≥ 25 pero < 30 (sobrepeso) o ≥ 30 (obesidad); no obstante, debemos recordar que el riesgo CV aumenta más rápidamente con el aumento del IMC y llega a ser casi exponencial a partir de IMC ≥ 27 .

Tabla 3
Estrategias de intervención en función del riesgo cardiovascular total y las concentraciones de cLDL

Riesgo CV total (SCORE) (%)	Concentración de cLDL				
	< 70 mg/dl < 1,8 mmol/l	70 a < 100 mg/dl 1,8 a < 2,5 mmol/l	100 a < 155 mg/dl 2,5 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	No intervenir en lípidos	No intervenir en lípidos	Intervención en el estilo de vida	Intervención en el estilo de vida	Intervención en el estilo de vida, considerar el uso de fármacos si no se controlan los lípidos
Clase ^a /Nivel ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥ 1 a < 5	Intervención en el estilo de vida	Intervención en el estilo de vida	Intervención en el estilo de vida, considerar el uso de fármacos si no se controlan los lípidos	Intervención en el estilo de vida, considerar el uso de fármacos si no se controlan los lípidos	Intervención en el estilo de vida, considerar el uso de fármacos si no se controlan los lípidos
Clase ^a /Nivel ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
> 5 a < 10 o riesgo alto	Intervención en el estilo de vida, considerar el uso de fármacos ^c	Intervención en el estilo de vida, considerar el uso de fármacos ^c	Intervención en el estilo de vida y prescripción inmediata de fármacos	Intervención en el estilo de vida y prescripción inmediata de fármacos	Intervención en el estilo de vida y prescripción inmediata de fármacos
Clase ^a /Nivel ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥ 10 o riesgo muy alto	Intervención en el estilo de vida, considerar el uso de fármacos ^c	Intervención en el estilo de vida y prescripción inmediata de fármacos	Intervención en el estilo de vida y prescripción inmediata de fármacos	Intervención en el estilo de vida y prescripción inmediata de fármacos	Intervención en el estilo de vida y prescripción inmediata de fármacos
Clase ^a /Nivel ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; IM: infarto de miocardio. ^aClase de recomendación. ^bNivel de evidencia. Referencias del nivel A: 15-41. ^cEn pacientes con IM, debe considerarse la administración de estatinas independientemente de la concentración de cLDL^{13,14}.

Las enfermedades autoinmunitarias inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la psoriasis, se asocian a un aumento del riesgo CV. Los pacientes con ERC (TFG <60 ml/min/1,73 m²) también tienen mayor riesgo de eventos CV, y es necesaria la identificación de dislipemias. Se deben identificar las manifestaciones clínicas de dislipemias genéticas, como xantoma, xantelasma y arco corneal prematuro, pues pueden indicar la presencia de trastornos lipoproteínicos graves, especialmente la HF, el trastorno monogenético más frecuentemente asociado a ECV prematura. Los tratamientos retrovirales pueden estar asociados a aterosclerosis acelerada. También se recomienda la identificación de dislipemias en pacientes con EAP o en presencia de GIM carotídeo aumentado o placas carotídeas.

Por último, está indicado el examen de los descendientes de pacientes con dislipemia grave (HF, hiperlipemia familiar combinada [HFC] o quilomicronemia) y su seguimiento en unidades especializadas en caso de afección. Del mismo modo, se recomienda la identificación de trastornos lipoproteínicos en los familiares de los pacientes con ECV prematura.

En la tabla 4 se incluyen las recomendaciones relativas al perfil lipídico para la evaluación del riesgo CV total.

Las pruebas basales sobre lípidos que se proponen son: CT, TG, cHDL y cLDL, calculado con la fórmula de Friedewald, excepto en caso de TG elevados (>4,5 mmol/l o superior a ~400 mg/dl) o con un método directo, colesterol distinto del de las HDL y el cociente CT/cHDL.

Fórmula de Friedewald, en mmol/l:

$$cLDL \text{ (mmol/l)} = TC - cHDL - TG/2,2$$

$$cLDL \text{ (mg/dl)} = TC - cHDL - TG/5$$

Alternativamente, se puede utilizar la apoB y el cociente apoB/apoA1, ya que se ha demostrado que son buenos marcadores de riesgo comparables a los parámetros lipídicos convencionales⁴².

Para estos análisis, la mayoría de los métodos comercializados están bien estandarizados. Los avances metodológicos pueden producir variaciones en los títulos, especialmente en pacientes con valores lipídicos anormalmente altos o en presencia de proteínas interactivas. Los avances recientes en las técnicas de química seca hacen posible la realización de análisis de lípidos en el momento. Entre los métodos disponibles, sólo deben utilizarse productos certificados y bien estandarizados, siempre que sea posible.

¿En ayunas o no?

Siempre que sea posible, la muestra de sangre debe tomarse después de 12 h de ayuno, aunque esta condición sólo es indispensable para la determinación de TG, necesarios para el cálculo de cLDL con la fórmula de Friedewald. Los siguientes parámetros pueden determinarse fuera del ayuno: CT, apoB, apoA1 y cHDL⁴³. El ayuno también es fundamental para la determinación de glucosa en sangre utilizada en protocolos de cribado.

Variaciones intraindividuales

En los lípidos plasmáticos se observan variaciones intraindividuales considerables. Se han publicado variaciones de un 5-10% para el CT y >20% para los TG, observadas especialmente en pacientes con hipertrigliceridemia (HTG). Esta variación se debe en cierta medida a una variación analítica, pero también a factores ambientales como la dieta y la actividad física; también hay una variación estacional, con valores más altos de CT y cHDL en invierno.

Análisis de lípidos y lipoproteínas

Debe notarse que a lo largo de este capítulo la mayoría de los sistemas de estimación del riesgo y prácticamente todos los estudios clíni-

Tabla 4

Recomendaciones para la determinación del perfil lipídico en la estimación del riesgo cardiovascular total

Condición	Clase ^a	Nivel ^b
La determinación del perfil lipídico está indicada en personas con:		
Diabetes mellitus tipo 2	I	C
ECV establecida	I	C
Hipertensión	I	C
Fumadores	I	C
IMC ≥30 o circunferencia de cintura >94 cm (90 cm ^c) en varones, >80 cm en mujeres	I	C
Historia familiar de ECV prematura	I	C
Enfermedad inflamatoria crónica	I	C
Enfermedad renal crónica	I	C
Historia familiar de dislipemia	I	C
Puede considerarse la determinación del perfil lipídico en varones mayores de 40 años y mujeres mayores de 50	IIb	C

ECV: enfermedad cardiovascular; IMC: índice de masa corporal. ^aClase de recomendación. ^bNivel de evidencia. ^cVarones asiáticos.

cos sobre fármacos se basan en las concentraciones de CT y cLDL, y que los beneficios clínicos de la utilización de otras determinaciones, como la apoB, el colesterol distinto del cHDL y varios cocientes, aunque obedecen a la lógica, todavía no han sido probados. Mientras se establece claramente el papel de este tipo de determinaciones, los parámetros tradicionales de riesgo, como el CT y el cLDL, 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 en personas de alto riesgo, la reducción del CT y el cLDL se asocia a una reducción clínica y estadísticamente significativa de la mortalidad CV. Por lo tanto, el CT y el cLDL siguen siendo los objetivos fundamentales recomendados en esta guía.

Colesterol total

En protocolos de cribado, se recomienda la determinación del CT para la estimación del riesgo CV total mediante el sistema SCORE. Sin embargo, en casos individuales el CT puede llevar a confusión. Esto ocurre especialmente en mujeres, que frecuentemente presentan valores altos de cHDL, y en personas con diabetes mellitus o síndrome metabólico, que suelen tener cifras bajas de cHDL. Para una estimación adecuada del riesgo, se debe analizar el cHDL y el cLDL. Advértese que la valoración del riesgo total no incluye a los pacientes con hiperlipemia familiar (incluidas la HF y la HFC) ni a pacientes con CT >8,0 mmol/l (~310 mg/dl). Estos pacientes siempre tienen un riesgo alto y deben recibir una atención especial.

Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

En la mayoría de los ensayos clínicos, el cLDL se ha calculado mediante la fórmula de Friedewald (excepto en caso de TG elevados, >4,5 mmol/l o más de ~400 mg/dl).

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

- Acumulación de errores metodológicos debida a que la fórmula requiere tres análisis distintos del CT, TG y cHDL.
- Se presume un cociente constante de colesterol/TG. Con títulos altos de TG (>4,5 mmol/l o >400 mg/dl) la fórmula no se puede utilizar.
- El uso de la fórmula de Friedewald no está indicado cuando la muestra de sangre se obtiene fuera del ayuno (clase III C). En estas condiciones puede determinarse el colesterol distinto del cHDL.

A pesar de sus limitaciones, el cLDL calculado se utiliza ampliamente. Sin embargo, siempre que sea posible, se recomienda el uso de métodos directos para su determinación.

En el mercado ha aparecido una serie de métodos para la determinación directa del cLDL. La nueva generación tiene buena reproducibilidad y especificidad y, además, la ventaja de que el análisis se realiza en un solo paso y no es tan sensible a las variaciones de las concentraciones de TG. Las comparaciones entre cLDL calculado y cLDL directo muestran buena concordancia. Teniendo en cuenta las limitaciones del cLDL calculado, se recomienda la determinación directa del cLDL, aunque en la mayoría de los ensayos clínicos se ha utilizado cLDL calculado.

Estas recomendaciones se basan en una gran cantidad de datos y hay acuerdo internacional en cuanto a los objetivos. Las determinaciones de colesterol distinto del cHDL o apoB pueden ofrecer una mejor estimación de la concentración de partículas aterogénicas, especialmente en pacientes de alto riesgo con diabetes mellitus o síndrome metabólico.

Colesterol unido a lipoproteínas distintas de las de alta densidad

El colesterol distinto del cHDL se utiliza para estimar el número total de partículas aterogénicas en plasma (VLDL + lipoproteínas de densidad intermedia [IDL] + LDL) y se relaciona bien con las concentraciones de apoB. El colesterol distinto del cHDL se calcula fácilmente restando el cHDL al CT (CT - cHDL).

El colesterol distinto del cHDL puede proporcionar una mejor estimación del riesgo comparado con el cLDL, especialmente en pacientes con HTG combinada con diabetes mellitus, síndrome metabólico o ERC. Esta afirmación se apoya en un reciente metaanálisis que incluyó 14 estudios sobre estatinas, 7 estudios sobre fibratos y 6 sobre ácido nicotínico⁴⁴.

Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

La mayoría de las pruebas analíticas son de alta calidad, pero el método que se utilice debería estar contrastado con los métodos de referencia y haber sido controlado en programas internacionales de calidad.

Triglicéridos

Los TG se determinan mediante técnicas enzimáticas precisas y baratas. Se ha observado un error muy poco frecuente en pacientes con hiperglicerolemia, en los que se obtienen títulos muy altos falsos.

Los valores elevados de TG se asocian frecuentemente a títulos bajos de cHDL y altos de partículas pequeñas y densas de LDL.

En estudios recientemente publicados se señala que las concentraciones de TG determinadas fuera del ayuno pueden aportar información sobre lipoproteínas residuales que se asocian a un aumento del riesgo^{42,45}. Sin embargo, su papel en la práctica clínica sigue siendo motivo de debate.

Apolipoproteínas

Desde un punto de vista técnico, existen ventajas en la determinación de apoB y apoA1. Disponemos de buenos métodos inmunoquímicos que pueden utilizarse en autoanalizadores convencionales. La capacidad analítica es buena. La prueba no requiere condiciones de ayuno 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, lo cual es especialmente importante en caso de altas concentraciones de LDL pequeñas y densas. En varios estudios prospectivos se ha observado que la apoB es similar al cLDL en la predicción del riesgo. No se ha evaluado la apoB como objetivo primario de tratamiento en los estudios sobre estatinas, pero los resultados de análisis posteriores de estos estudios indican que la apoB no sólo es un marcador de riesgo, sino también un mejor objetivo de tratamiento que el cLDL⁴⁶. Las desventajas de la apoB son que no se la incluye en los algoritmos de cálculo de riesgo total y que no se la ha predefinido como objetivo de tratamiento en estudios controlados. Los datos derivados de metaanálisis recientes realizados por la *Emerging Risk Factors Collaboration*⁴² indican que la apoB no ofrece mayores beneficios que el colesterol distinto del cHDL o los cocientes lipídicos convencionales. De la misma forma, en el estudio FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), la apoB no ofreció mayores beneficios que los marcadores lipídicos tradicionales en pacientes diabéticos⁴⁷. Sin embargo, en otro metaanálisis sobre cLDL, colesterol distinto del cHDL y apoB, se observó que esta es mejor marcador de riesgo CV⁴⁸.

Apolipoproteína A1. La apoA1 es la proteína más importante de las HDL y proporciona una buena estimación de la concentración de HDL. Cada partícula de HDL puede transportar varias 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 un nivel bajo 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

Estos cocientes distintos ofrecen una información similar. El cociente entre apoB y apoA1 se ha utilizado en grandes estudios prospectivos como indicador de riesgo. Los cocientes entre lipoproteínas aterogénicas y cHDL (CT/cHDL, colesterol distinto del cHDL/cHDL, apoB/apoA1) son útiles para la estimación del riesgo, pero los componentes del cociente se deben considerar por separado para el diagnóstico y los objetivos del tratamiento.

Lipoproteína (a)

En varios ensayos clínicos se ha demostrado que la Lp(a) es un marcador de riesgo adicional⁴⁹. La Lp(a) tiene características comunes con las LDL, pero contiene una proteína única, la apolipoproteína (a) (apo[a]), cuya estructura es diferente de la de otras apolipoproteínas. En gran medida, la concentración plasmática de Lp(a) está determinada genéticamente. Disponemos de varios métodos para la determinación de la Lp(a), pero es necesario estandarizar las distintas técnicas y usar técnicas insensibles al tamaño de la muestra. La Lp(a) se expresa generalmente como masa total de Lp(a); sin embargo, se recomienda su expresión en mmol/l (o mg/dl)⁵⁰. Aunque no se recomienda la determinación de la Lp(a) plasmática como método de cribado para la estimación del riesgo en la población general, se debe considerar en personas con riesgo CV alto o con historia familiar de enfermedad aterotrombótica prematura⁵¹.

En la tabla 5 se resumen las recomendaciones sobre análisis de lípidos para la estimación del riesgo CV; en la tabla 6, las recomendaciones sobre análisis de lípidos para la caracterización de las dislipemias, y en la tabla 7, las recomendaciones sobre análisis de lípidos como objetivo de tratamiento en la prevención de las ECV.

Tamaño de las partículas de las lipoproteínas

Las lipoproteínas son clases heterogéneas de partículas y la amplia evidencia disponible indica que las diferentes subclases de LDL y HDL comportan distintos niveles de riesgo de aterosclerosis⁵⁴.

Tabla 5

Recomendaciones para el análisis de lípidos en el cribado del riesgo de enfermedad cardiovascular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la determinación del CT para la estimación del riesgo CV total mediante el sistema SCORE	I	C
Se recomienda la determinación del cLDL como primer análisis de lípidos para el cribado y la estimación del riesgo	I	C
Los TG aportan información adicional y su determinación está indicada para la estimación del riesgo	I	C
El cHDL es un importante factor de riesgo y su determinación está recomendada para la estimación del riesgo	I	C
El colesterol distinto del cHDL se debe considerar como marcador alternativo de riesgo, especialmente en hiperlipemias combinadas, diabetes mellitus, síndrome metabólico o ERC	Ila	C
La Lp(a) se debe considerar en casos especiales de alto riesgo y en personas con historia familiar de ECV prematura	Ila	C
La apoB se debe considerar como marcador alternativo de riesgo, especialmente en hiperlipemias combinadas, diabetes mellitus, síndrome metabólico o ERC	IIA	C
El cociente apoB/apoAI combina la información de riesgo de ambas apolipoproteínas y puede recomendarse como análisis alternativo para el cribado del riesgo	IIb	C
El cociente colesterol distinto del cHDL/cHDL se puede recomendar como análisis alternativo para el cribado del riesgo	IIb	C

Apo: apolipoproteína; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; Lp: lipoproteínas; TG: triglicéridos. ^aClase de recomendación. ^bNivel de evidencia.

La determinación de partículas de LDL pequeñas y densas se puede considerar un nuevo indicador de riesgo que podría ser útil en el futuro⁵⁴, aunque de momento no se recomienda para la estimación del riesgo⁵⁵.

Tabla 6

Recomendaciones para el análisis de lípidos en la caracterización de las dislipemias antes del tratamiento

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la determinación del cLDL como primer análisis de lípidos	I	C
Los TG aportan información para la estimación del riesgo y su determinación está indicada para el diagnóstico y la elección de tratamiento	I	C
Se recomienda el análisis del cHDL antes de la instauración de tratamiento	I	C
Se recomienda el análisis del colesterol distinto del cHDL para una mejor caracterización de las hiperlipemias combinadas y las dislipemias en diabetes mellitus, síndrome metabólico o ERC	Ila	C
Se recomienda el análisis de la apoB para una mejor caracterización de las hiperlipemias combinadas y las dislipemias en diabetes mellitus, síndrome metabólico o ERC	Ila	C
La Lp(a) se debe considerar en casos especiales de alto riesgo y en personas con historia familiar de ECV prematura	Ila	C
Puede considerarse el CT, aunque no es suficiente para la caracterización de la dislipemia antes de la instauración de tratamiento	IIb	C

Apo: apolipoproteína; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; Lp: lipoproteínas; TG: triglicéridos. ^aClase de recomendación. ^bNivel de evidencia.

Tabla 7

Recomendaciones para el análisis de lípidos para establecer los objetivos de tratamiento en la prevención de las enfermedades cardiovasculares

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Referencias
Se recomienda el cLDL como objetivo de tratamiento	I	A	15, 16, 17
Debe considerarse el CT como objetivo de tratamiento si no se dispone de otros análisis	Ila	A	5, 15
Deben analizarse los TG durante el tratamiento de las dislipemias con valores altos de TG	Ila	B	52
El colesterol distinto del cHDL debe considerarse como objetivo secundario de tratamiento en hiperlipemias combinadas, diabetes mellitus, síndrome metabólico o ERC	Ila	B	48
La apoB debe considerarse como objetivo secundario de tratamiento	Ila	B	48, 53
No se recomienda el cHDL como objetivo de tratamiento	III	C	—
No se recomiendan los cocientes apoB/apoAI y colesterol distinto del cHDL/cHDL como objetivos de tratamiento	III	C	—

Apo: apolipoproteína; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; Lp: lipoproteínas; TG: triglicéridos. ^aClase de recomendación. ^bNivel de evidencia.

Caracterización del genotipo

Varios genes se han asociado con la ECV. Por el momento no se recomienda la caracterización del genotipo para la estimación del riesgo. Sin embargo, varios estudios indican que en el futuro se podrá utilizar un panel de genotipos para la identificación de individuos de alto riesgo⁵⁶.

Se puede considerar la caracterización de la apolipoproteína E (apoE) y genes asociados con la HF para el diagnóstico de algunas hiperlipemias genéticas.

La apoE está presente en tres isoformas (apoE2, apoE3 y apoE4). La caracterización de la apoE se utiliza fundamentalmente para el diagnóstico de la disbetalipoproteinemia (homocigosis apoE2) y está indicada en los casos de hiperlipemia combinada grave.

Hoy disponemos de métodos para la caracterización genética de familias con HF que deben utilizarse en unidades especializadas⁵⁷.

5. OBJETIVOS DE TRATAMIENTO

Los objetivos de tratamiento de las dislipemias se basan fundamentalmente en los resultados de ensayos clínicos. En casi todos los ensayos sobre tratamientos hipolipemiantes, se ha utilizado el título de cLDL como indicador de respuesta al tratamiento. Por lo tanto, el cLDL sigue siendo el principal objetivo de tratamiento de las estrategias de manejo de las dislipemias.

El metaanálisis más reciente de la *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* (CTT), que incluyó siete estudios y más de 170.000 pacientes, confirmó que la reducción de la ECV depende de la dosis del tratamiento hipolipemiente para el cLDL¹⁵.

La mayoría de las guías sobre prevención de las ECV en la práctica clínica recomiendan modular la intensidad de las intervenciones preventivas según el nivel de riesgo CV total. Por ello, los objetivos de tratamiento deben ser menos exigentes cuando el riesgo disminuye de muy alto o alto a moderado.

Cada reducción de 1,0 mmol/l (~40 mg/dl) de cLDL se asocia a una reducción del 22% en la morbimortalidad CV¹⁵.

Según los datos disponibles, una reducción absoluta del cLDL a <1,8 mmol/l (menos de ~70 mg/dl) o una reducción relativa del 50% proporcionan el mejor beneficio para la reducción de la ECV¹⁵. En la

mayoría de los pacientes, bastaría el tratamiento con estatinas para alcanzar este nivel. Por lo tanto, para los pacientes con riesgo CV muy alto, el objetivo de tratamiento para el cLDL es <1,8 mmol/l (menos de ~70 mg/dl) o una reducción $\geq 50\%$ de los títulos basales de cLDL.

Los objetivos de tratamiento para personas con riesgo alto se extrapolan de varios ensayos clínicos¹⁵. Para estos pacientes debe considerarse un valor de cLDL <2,5 mmol/l (menos de ~100 mg/dl). En la categoría de riesgo alto, los objetivos secundarios de tratamiento se basan en la extrapolación de datos y, por lo tanto, el plan de tratamiento debe someterse a juicio médico. El médico debe ejercer su criterio para evitar un tratamiento hipolipemiente prematuro o innecesario. Las intervenciones sobre el estilo de vida tienen un impacto importante en la salud a largo plazo y es preciso sopesar los efectos del tratamiento farmacológico a largo plazo con los efectos secundarios potenciales. Para los pacientes con riesgo moderado, se considerará como objetivo de tratamiento un valor <3 mmol/l (menos de ~115 mg/dl) de cLDL.

Otros objetivos de tratamiento distintos del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

Como la apoB se ha medido en paralelo al cLDL en diversos estudios, se puede sustituir por el cLDL. Según la evidencia disponible, la apoB es un indicador de riesgo comparable al cLDL y ofrece un mejor índice de la adecuación del tratamiento hipolipemiente del LDL que el cLDL⁴⁶. Además, actualmente parece que hay menos errores analíticos en la determinación de la apoB que en el cLDL, especialmente en pacientes con HTG. Sin embargo, la determinación de la apoB no se realiza en todos los laboratorios. Los médicos que utilizan la determinación de la apoB en su práctica habitual pueden continuar haciéndolo. Los objetivos de tratamiento para la apoB en individuos de riesgo CV total muy alto o alto son <80 y <100 mg/dl, respectivamente.

El objetivo específico para el colesterol distinto del cHDL debe ser 0,8 mmol/l (~30 mg/dl) más alto que el objetivo correspondiente al cLDL; este valor corresponde al valor de cLDL aumentado por la fracción de colesterol contenido en 1,7 mmol/l (~150 mg/dl) de TG, que es el límite superior del valor recomendado.

En pacientes con riesgo CV muy alto, puede considerarse un ajuste del tratamiento hipolipemiente para optimizar uno o más de los objetivos secundarios u opcionales una vez que se alcance el objetivo para el cLDL (o la apoB), pero las ventajas clínicas de esta estrategia aún no se han evaluado.

Hasta la fecha no se han determinado objetivos específicos para cHDL o TG en ensayos clínicos, aunque el aumento del cHDL predice una regresión de la aterosclerosis y concentraciones bajas de cHDL se asocian con un número de eventos y mortalidad excesivos en pacientes con enfermedad coronaria, incluso cuando el título de cLDL es <1,8 mmol/l o ~70 mg/dl. Sin embargo, basándonos en la evidencia clínica disponible, no se puede establecer la eficacia de las intervenciones en estas variables para obtener una reducción adicional del riesgo CV y, por lo tanto, se las debe considerar secundarias y opcionales. La hipótesis de un objetivo específico para la hs-CRP en prevención secundaria se basa en los resultados de análisis predeterminados de los estudios PROVE-IT (Pravastatin Or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) y A-to-Z⁵⁸ y del estudio JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)⁵⁹, en los que se demostró que los pacientes que habían alcanzado cifras <2,0 mmol/l (menos de ~80 mg/dl) de cLDL y <2,0 mg/l de hs-CRP presentaron las tasas más bajas de eventos CV. Por el momento no se recomienda la hs-CRP como objetivo secundario de tratamiento para todos los pacientes, pero, según los datos disponibles, puede ser útil para pacientes cuya estimación de riesgo se acerque a la categoría de riesgo alto con el objeto de estratificar mejor su riesgo CV total. El médico debe ejercer su criterio cuando considere la intensificación del tratamiento en prevención secundaria o en la prevención primaria de pacientes de alto riesgo.

Tabla 8

Recomendaciones para los objetivos del tratamiento para el cLDL

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Referencias
En pacientes con riesgo CV muy alto (ECV establecida, diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus tipo 1 con lesión de órganos diana, ERC moderada o grave o un nivel SCORE $\geq 10\%$), el objetivo para el cLDL es <1,8 mmol/l (menos de ~70 mg/dl) y/o una reducción $\geq 50\%$ del cLDL cuando no pueda alcanzarse el objetivo	I	A	15, 32, 33
En pacientes con riesgo CV alto (factores individuales de riesgo muy elevados, un nivel SCORE ≥ 5 a <10%), se considerará un objetivo para el cLDL <2,5 mmol/l (menos de ~100 mg/dl)	IIa	A	15-17
En personas con riesgo moderado (nivel SCORE >1 a $\leq 5\%$), se considerará un objetivo para el cLDL <3,0 mmol/l (menos de ~115 mg/dl)	IIa	C	—

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica. ^aClase de recomendación. ^bNivel de evidencia.

En la tabla 8 se encuentran las recomendaciones para los objetivos de tratamiento del cLDL.

Si se utiliza el colesterol distinto del cHDL, los objetivos son <2,6 mmol/l (menos de ~100 mg/dl) y <3,3 mmol/l (menos de ~130 mg/dl) en pacientes con riesgo CV total muy alto o alto, respectivamente (clase IIa B)⁴⁶.

Los objetivos para la apoB son <80 mg/dl y <100 mg/dl en pacientes con riesgo CV total muy alto o alto, respectivamente (clase IIa B)⁴⁶.

6. MODIFICACIONES EN EL ESTILO DE VIDA PARA MEJORAR EL PERFIL DE LÍPIDOS PLASMÁTICOS

El papel de la nutrición en la prevención de las ECV se ha revisado exhaustivamente⁶⁰⁻⁶². Hay evidencias convincentes de que los factores relativos a la dieta pueden influir directamente en la aterogénesis o mediante su impacto en los factores de riesgo tradicionales, como las concentraciones de lípidos, la presión sanguínea y las concentraciones de glucosa.

Se han revisado los resultados de ensayos clínicos controlados respecto a los hábitos alimentarios y su influencia en las ECV⁶⁰. Algunas intervenciones mejoraron significativamente la prevención de las ECV, y otras no. Gran parte de la evidencia que relaciona la nutrición y las ECV se basa en estudios observacionales y en investigaciones sobre los efectos de los cambios en los hábitos alimentarios en las concentraciones de lípidos. La influencia de los cambios en el estilo de vida y la alimentación funcional en las lipoproteínas aparece resumida en la tabla 9.

6.1 Influencia del estilo de vida en el colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

Los ácidos grasos saturados (AGS) son el factor dietético con mayor impacto en las concentraciones de cLDL (aumento de 0,02-0,04 mmol/l o 0,8-1,6 mg/dl de cLDL por cada 1% de energía adicional derivada de grasas saturadas)⁶³.

El ácido esteárico, a diferencia de otros AGS como el láurico, el mirístico y el palmítico, no aumenta las concentraciones de CT.

Los ácidos grasos trans insaturados se encuentran en pequeñas cantidades (normalmente menos del 5% del total de grasa) en los productos lácteos y en carnes de rumiantes. Los ácidos grasos parcialmente hidrogenados de origen industrial representan la mayor fuente de grasas trans en la dieta; el consumo medio de grasas trans en países occidentales varía del 2 al 5% del total de la ingesta energética. Cuantitativamente, las grasas trans tienen el mismo efecto en el aumento del cLDL que los AGS⁶⁴.

Tabla 9
Impacto de cambios específicos en el estilo de vida en las concentraciones de lípidos

	Magnitud del efecto	Nivel de evidencia	Referencias
<i>Intervenciones sobre el estilo de vida para reducir las concentraciones de CT y cLDL</i>			
Reducción de la ingesta de grasas saturadas	+++	A	63
Reducción de la ingesta de grasas trans	+++	A	64
Aumento de la ingesta de fibra	++	A	65
Reducción de la ingesta de colesterol	++	B	66
Utilización de alimentos funcionales enriquecidos con fitosteroles	+++	A	67
Reducción del exceso de peso corporal	+	B	68
Uso de productos con proteína de soja	+	B	69
Aumento de la actividad física habitual	+	A	70
Uso de suplementos de arroz con levadura roja	+	B	71, 72
Uso de suplementos de policosanol	-	B	73
<i>Intervenciones sobre el estilo de vida para reducir las concentraciones de TG</i>			
Reducción del exceso de peso corporal	+++	A	68
Reducción de la ingesta de alcohol	+++	A	74
Reducción de la ingesta de monosacáridos y disacáridos	+++	A	75, 76
Aumento de la actividad física habitual	++	A	77
Reducción de la cantidad total de la ingesta de hidratos de carbono	++	A	78
Uso de suplementos de ácidos grasos poliinsaturados n-3	++	A	79
Sustitución de grasas saturadas por grasas monoinsaturadas o poliinsaturadas	+	B	63
<i>Intervenciones sobre el estilo de vida para aumentar las concentraciones de cHDL</i>			
Reducción de la ingesta de grasas saturadas	+++	A	64
Aumento de la actividad física habitual	+++	A	77
Reducción del exceso de peso corporal	++	A	68
Reducción de la ingesta de hidratos de carbono y sustitución de estos por grasas insaturadas	++	A	78
Ingesta moderada de alcohol	++	B	80
Entre los alimentos ricos en hidratos de carbono, elegir alimentos con bajo índice glucémico y alto contenido en fibra	+	C	-
Dejar de fumar	+	B	81
Reducción de la ingesta de monosacáridos y disacáridos	+	C	-

--: no es efectivo y/o hay dudas sobre la seguridad; +: evidencia conflictiva, la eficacia no está tan establecida por la evidencia/opinión; ++: efectos menos pronunciados sobre las concentraciones de lípidos, el peso de la evidencia/opinión apoya su eficacia; +++: acuerdo general sobre los efectos en las concentraciones de lípidos; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.

Si el 1% de la energía derivada de AGS se sustituyese por ácidos grasos monoinsaturados (AGMI), el cLDL disminuiría 0,041 mmol/l (1,6 mg/dl); si se sustituyese por ácidos grasos poliinsaturados n-6 (AGPI), la disminución sería 0,051 mmol/l (2,0 mg/dl), y si se sustituyese por hidratos de carbono, la disminución sería 0,032 mmol/l (1,2 mg/dl)⁶³. Los AGPI de la serie n-3 no tienen un efecto hipocolesterolemizante directo; sin embargo, el consumo habitual de pescado se asocia a una reducción del riesgo CV independientemente de cualquier efecto en los lípidos plasmáticos. Cuando se consumen en dosis farmacológicas (>2g/día), el efecto de los AGPI n-3 es nulo o aumenta ligeramente las concentraciones de cLDL, con una disminución concomitante de los TG⁶³. Hay relación positiva entre el colesterol presente en la dieta y la mortalidad CV, y en parte es independiente de las concentraciones de CT. En varios estudios experimentales en humanos en quienes se evaluaban los efectos del colesterol presente en la dieta en la absorción del colesterol y el metabolismo de los lípidos, se observaron marcadas diferencias entre individuos^{66,82}. Los hidratos de carbono presentes en la dieta tienen un efecto «neutral» en el cLDL; por lo tanto, los alimentos ricos en ellos son una de las alternativas para sustituir la grasa saturada de la dieta⁸³. La fibra (especialmente soluble), presente en legumbres, frutas, verduras y cereales integrales, tiene un efecto

hipocolesterolemizante directo⁶⁵. Por lo tanto, los hidratos de carbono ricos en fibra son el sustituto ideal de las grasas saturadas para aprovechar los efectos de la dieta en las concentraciones de cLDL y minimizar los posibles efectos desfavorables de una dieta rica en hidratos de carbono en otras lipoproteínas⁶⁵.

La pérdida de peso corporal también influye en las concentraciones de CT y cLDL, pero su efecto es poco importante; en personas muy obesas, se observa una reducción de -0,2 mmol/l (-8 mg/dl) en la concentración de cLDL por cada 10kg perdidos. La reducción de las concentraciones de cLDL es incluso menor cuando se debe a la práctica regular de ejercicio físico^{68,70}.

En la tabla 9 se resumen las recomendaciones sobre la dieta para la reducción de las concentraciones de CT y cLDL; dada la diversidad cultural de las dietas en Europa, estas recomendaciones deben trasladarse a recetas prácticas de cocina, teniendo en cuenta los hábitos locales y factores económicos.

6.2 Influencia del estilo de vida en las concentraciones de triglicéridos

Una dieta rica en grasas monoinsaturadas mejora significativamente la sensibilidad a la insulina respecto a una dieta rica en grasas

saturadas⁸⁴. Ello va paralelo a una reducción de las concentraciones de TG, especialmente en el periodo posprandial.

Otro efecto de la dieta en los TG se observa con altas dosis de AGPI n-3 de cadena larga; sin embargo, una estrategia dietética basada únicamente en la ingesta de alimentos naturales raramente podría producir efectos clínicamente significativos. Para lograr este objetivo, pueden utilizarse suplementos farmacológicos o alimentos enriquecidos artificialmente con AGPI n-3⁸⁴.

En personas con HTG grave, con presencia de quilomicrones incluso en ayunas, es preciso reducir al mínimo la ingesta de grasa (menos de 30g/día); para estos pacientes puede considerarse el uso de TG de cadena media, que impiden la formación de quilomicrones y se transportan y se metabolizan directamente en el hígado.

El metabolismo de la glucosa y de los lípidos tiene mucha relación, y cualquier perturbación del metabolismo de los hidratos de carbono inducida por una dieta rica en estos conlleva un incremento en las concentraciones de TG. Cuanto más rápida y mayor sea esta perturbación, mayores son las consecuencias metabólicas. Los efectos perjudiciales de una dieta rica en hidratos de carbono pueden minimizarse si se ralentiza su digestión y absorción. El índice glucémico permite identificar los alimentos ricos en hidratos de carbono de absorción «rápida» o «lenta». Los efectos perjudiciales de la dieta rica en hidratos de carbono en los TG ocurre especialmente cuando se consumen hidratos de carbono con alto índice glucémico y bajo contenido en fibra, mientras que su efecto es mucho menor si la dieta se basa en alimentos ricos en fibra con un índice glucémico bajo⁸⁵.

Los efectos beneficiosos en el metabolismo de los lípidos plasmáticos inducidos por los alimentos ricos en fibra con un índice glucémico bajo no pueden explorarse a alimentos en los que la fructosa (un azúcar con un índice glucémico bajo) sea la fuente más importante de hidratos de carbono. La fructosa presente en la dieta contribuye a la elevación de los TG; este efecto depende de la dosis y es clínicamente relevante cuando la ingesta supone más del 10% de la ingesta energética diaria. Un consumo habitual de fructosa de un 15-20% de la ingesta energética implica un aumento de la concentración plasmática de TG de un 30-40%. La sucrosa, un disacárido compuesto de glucosa y fructosa, es una importante fuente de fructosa en la dieta⁷⁶.

La pérdida de peso mejora la sensibilidad a la insulina y reduce las concentraciones de TG. En muchos estudios se ha observado una reducción de un 20-30% en las concentraciones de TG por la pérdida de peso; este efecto suele mantenerse mientras el sujeto no vuelva a aumentar de peso⁷⁰.

El consumo de alcohol tiene un importante efecto negativo en las concentraciones de TG. En personas con HTG, una pequeña cantidad de alcohol puede inducir una mayor elevación de las concentraciones de TG; sin embargo, en la población general, el alcohol produce efectos perjudiciales en las concentraciones de TG cuando la ingesta supera lo que se considera consumo moderado (1-2 bebidas al día, que corresponden a 10-30g/día)⁷⁴.

6.3 Influencia del estilo de vida en las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

Los AGS aumentan las concentraciones de cHDL en paralelo al cLDL, mientras que los ácidos grasos trans reducen los primeros y aumentan los segundos. El consumo de AGMI en sustitución de AGS tiene poco efecto o ningún efecto en las concentraciones de cHDL; los AFPI n-6 producen una ligera disminución. En general, los ácidos grasos n-3 tienen escaso efecto (<5%) en las concentraciones de cHDL^{63,86}.

El aumento del consumo de hidratos de carbono como sustituto isocalórico de la grasa se asocia a una reducción significativa del cHDL (0,1 mmol/l o ~4 mg/dl por cada 10% de sustitución energética). Sin embargo, si los alimentos ricos en hidratos de carbono tienen un bajo índice glucémico y un alto contenido en fibra, las concentraciones de cHDL disminuyen ligeramente o no sufren alteraciones^{63,87}. Normal-

mente, una ingesta rica en fructosa/sucrosa se asocia a una reducción más acusada de las concentraciones de cHDL.

El consumo moderado de etanol (hasta 20-30 g/día en varones y 10-20 g/día en mujeres) se relaciona con un aumento de las concentraciones de cHDL respecto al abstinencia⁸⁶.

La pérdida de peso tiene un efecto beneficioso en el cHDL: cuando el peso se ha estabilizado, cada kilogramo que se pierde se traduce en un aumento del cHDL de 0,01 mmol/l (-0,4 mg/dl). El ejercicio aeróbico correspondiente a un gasto energético de 1.500-2.200 kcal/semana, como caminar a paso rápido unos 25-30 km a la semana (u otro ejercicio equivalente), puede aumentar las concentraciones de cHDL en 0,08-0,15 mmol/l (3,1-6 mg/dl)⁷⁷. El abandono del tabaco también puede contribuir a la elevación del cHDL^{5,81}.

6.4 Suplementos dietéticos y alimentos funcionales que actúan en las concentraciones de lípidos plasmáticos

Hoy existen innovadoras estrategias nutricionales que se han desarrollado para mejorar las dislipemias; estas estrategias se basan en la modificación de algún componente «de riesgo» de la dieta o en potenciar el consumo de ciertos alimentos funcionales «saludables» o suplementos dietéticos. Los llamados «nutricéuticos» pueden ser utilizados como alternativa o en combinación con fármacos hipolipemiantes⁶⁹.

La evaluación de estos alimentos funcionales incluye no sólo la búsqueda de evidencia clínica sobre los efectos beneficiosos para la salud o para la reducción del riesgo de enfermedades, sino también demostrar la tolerancia a estos alimentos y la ausencia de efectos no deseados importantes. De cada producto alimenticio, se debe comprobar el supuesto efecto saludable mediante ensayos clínicos de intervención en humanos, diseñados para ese propósito⁸⁸.

En términos generales, no existe suficiente evidencia sobre la alimentación funcional en cuanto al tema que nos ocupa, especialmente por la carencia de ensayos clínicos en seres humanos en los que se evalúan intervenciones en la dieta con una duración suficiente para determinar su efecto en la evolución natural de las dislipemias y la ECV.

Fitosteroles

Los fitosteroles más importantes son sitosterol, campesterol y estigmasterol, presentes de manera 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 250mg/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, por ello, influyen en las concentraciones de CT.

Los fitosteroles se añaden a cremas de untar y aceites vegetales (margarina, mantequilla y aceites), y también yogures y otros alimentos. Sin embargo, las matrices alimentarias no influyen significativamente en la eficacia hipocolesterolemia de los fitosteroles a dosis equivalentes. El consumo diario de 2g de fitosteroles puede reducir las concentraciones de CT y cLDL en un 7-10% en humanos, con un efecto mínimo o nulo en las concentraciones de cHDL y TG si se consumen con la comida principal⁶⁷. Por el momento no hay datos del efecto de la reducción de las concentraciones de colesterol mediante la ingestión de esteroides vegetales en la prevención de las ECV. 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 esteroides/estanoles se puede prevenir con una dieta rica en estos nutrientes⁸⁹.

Proteína de soja

La proteína de soja tiene un moderado efecto reductor del cLDL. Los alimentos a base de soja pueden usarse como proteína vegetal en

sustitución de alimentos ricos en AGS, aunque su efecto reductor del cLDL es moderado (3-5%) y se observa fundamentalmente en personas con hipercolesterolemia⁹⁰.

Fibra

La evidencia disponible coincide en demostrar que la fibra soluble en agua (contenida en el salvado de avena, betaglucano y psilio) reduce las concentraciones de CT y cLDL. Los alimentos enriquecidos con estas fibras se toleran bien, son efectivos y están recomendados para la reducción del cLDL a una dosis de 5-15 g/día⁹¹.

Ácidos grasos insaturados n-3

Un suplemento de 2-3 g/día de aceite de pescado (rico en ácidos grasos n-3 de cadena larga) puede reducir las concentraciones de TG en un 25-30%, tanto en normolipémicos como en hiperlipémicos. El ácido linoleico- α (un ácido graso n-3 de cadena media, presente en castañas, algunas verduras y aceites de semillas) tiene un efecto menor en los TG. Los AGPI n-3 de cadena larga también reducen la respuesta lipémica posprandial. A dosis de ~3 g/día, ingerida como suplemento alimenticio, los AGPI n-3 de cadena larga pueden aumentar las concentraciones de cLDL en alrededor de un 5% en pacientes con hipertrigliceridemia grave⁸⁵. Sin embargo, en un ensayo clínico controlado, con 4.837 pacientes post-IM, el uso de un suplemento a base de margarina enriquecida con AGPI n-3 (400 mg/día) o ácido alfa-linoleico (2g/día) no redujo significativamente las concentraciones de TG ni la tasa de eventos CV graves⁹².

Policosanol y arroz con levadura roja

El policosanol es una mezcla natural de alcoholes alifáticos de cadena larga que se extrae fundamentalmente de la cera de la caña de azúcar⁹³. 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 fibrinógenos ni en los factores de coagulación⁹⁴.

El arroz con levadura roja es una fuente de pigmento fermentado que se ha utilizado en China como colorante alimentario y potenciador del sabor durante siglos. Los posibles efectos bioactivos de esta levadura se deben a un mecanismo similar al de las estatinas (inhibición de la reductasa de la hidroximetilglutaril-coenzima A [HMG-CoA]). Los preparados de arroz con levadura roja comercializados contienen distintas concentraciones de monacolin, el principio activo con efecto reductor del CT y cLDL⁷¹, pero la seguridad a largo plazo del consumo de estos productos no está adecuadamente documentada. En un ensayo clínico controlado⁷² realizado en China en pacientes con ECV, se observó que el uso de un extracto de arroz con levadura roja parcialmente purificado redujo la tasa de eventos recurrentes en un 45%.

6.5 Recomendaciones sobre el estilo de vida

Peso corporal y actividad física

Como el sobrepeso y la obesidad corporal o central contribuyen al desarrollo de dislipemias, debe reducirse la ingesta calórica y aumentarse el gasto energético de las personas con peso excesivo y/o adiposidad abdominal. El sobrepeso se define como un IMC de ≥ 25 a < 30 y la obesidad, como un IMC ≥ 30 . Los criterios para la obesidad central definidos por la Federación Internacional de la Diabetes⁹⁵ aparecen resumidos en la tabla 10. La pérdida de peso corporal, aunque sea reducida (un 5-10% del peso basal), mejora los trastornos lipídicos y afecta favorablemente a otros factores de riesgo CV que los dislipémicos suelen tener. La reducción de peso puede lograrse con la reducción del consumo de alimentos excesivamente energéticos, induciendo 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 mantener el peso en una franja cercana al objetivo deseado, siempre es conveniente recomendar al paciente con dislipemia que realice regularmente ejercicio físico de intensidad moderada⁵. La reducción moderada de peso y el ejercicio físico regular y moderado son muy efectivos en la prevención de la diabetes mellitus tipo 2 y la mejoría de los trastornos metabólicos y los factores de riesgo CV asociados a la resistencia a la insulina, que normalmente tienen relación con la adiposidad abdominal. Debe recomendarse la actividad física con el objetivo de que el paciente realice ejercicio físico al menos durante 30 min al día todos los días de la semana.

Tabla 10
Definición de obesidad central

	Circunferencia de cintura
Caucásicos	Varones, ≥ 94 cm; mujeres, ≥ 80 cm
Surasiáticos, chinos, japoneses	Varones, ≥ 90 cm; mujeres, ≥ 80 cm
Etnias de América Central y del Sur	Seguir las recomendaciones para el sur de Asia hasta que se disponga de más datos específicos
Subsaharianos	Seguir los datos europeos hasta que se disponga de más datos específicos
Poblaciones del Mediterráneo oriental y de Oriente Medio (árabes)	Seguir los datos europeos hasta que se disponga de más datos específicos

vamente energéticos, induciendo 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 mantener el peso en una franja cercana al objetivo deseado, siempre es conveniente recomendar al paciente con dislipemia que realice regularmente ejercicio físico de intensidad moderada⁵. La reducción moderada de peso y el ejercicio físico regular y moderado son muy efectivos en la prevención de la diabetes mellitus tipo 2 y la mejoría de los trastornos metabólicos y los factores de riesgo CV asociados a la resistencia a la insulina, que normalmente tienen relación con la adiposidad abdominal. Debe recomendarse la actividad física con el objetivo de que el paciente realice ejercicio físico al menos durante 30 min al día todos los días de la semana.

Grasas

La ingesta total de grasa recomendada para adultos es de un 25-35% de las calorías^{96,97}. Para la mayoría de las personas es aceptable el consumo de distintos tipos de grasa, dependiendo de las preferencias y las características individuales. Una ingesta de grasa superior al 35% de las 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 un aporte insuficiente de vitamina E y ácidos grasos esenciales que pueden contribuir a cambios desfavorables en las HDL⁵.

Es recomendable que la ingesta de grasa proceda fundamentalmente de AGMI y AGPI n-6 y n-3. Para mejorar las concentraciones de lípidos plasmáticos, la ingesta de grasa saturada debe ser inferior al 10% de la ingesta calórica total. En caso de hipercolesterolemia, la ingesta de AGS debe reducirse aún más (menos del 7% de la ingesta calórica). La ingesta de AGPI n-6 debe limitarse a menos del 10% de la ingesta energética para minimizar el riesgo de peroxidación de las lipoproteínas plasmáticas y evitar un descenso clínicamente relevante de los títulos de cHDL⁵.

La evidencia recabada en estudios observacionales indica que la ingesta de pescado y ácidos grasos n-3 de procedencia vegetal (ácido alfa-linoleico) puede reducir el riesgo de muerte CV e ictus, pero no tiene ningún efecto en el metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas. Los suplementos farmacológicos con ácidos grasos n-3 (dosis $> 2-3$ g/día) reducen las concentraciones de TG, pero a dosis más altas pueden aumentar el cLDL; no se dispone de datos suficientes que permitan establecer una recomendación en cuanto a la proporción óptima entre ácidos grasos n-3 y n-6⁹⁸.

La ingesta de colesterol en la dieta debe ser < 300 mg/día.

El consumo reducido de alimentos elaborados con grasas trans procesadas es el medio más efectivo para reducir la ingesta de grasas trans a menos del 1% de la ingesta calórica. Como las grasas trans producidas por la hidrogenación parcial de aceites vegetales constituye más del 80% de la ingesta total, la industria alimentaria tiene un papel

Tabla 11
Recomendaciones sobre la dieta para reducir las concentraciones de CT y cLDL

	Preferiblemente	Usar con moderación	Usar ocasionalmente en pequeñas cantidades
Cereales	Integrales	Pan, arroz y pasta, galletas y cereales refinados (no integrales)	Pasteles, bollos, empanadas, <i>croissants</i>
Verduras	Verduras crudas y cocinadas		Verduras preparadas en mantequilla o nata
Legumbres	Todas (incluidas la soja y la proteína de soja)		
Fruta	Fruta fresca o congelada	Fruta deshidratada, gelatina, mermelada, fruta enlatada, sorbetes, polos de fruta	
Dulces y edulcorantes	Edulcorantes no calóricos	Sucrosa, miel, fructosa, glucosa, chocolate, caramelos	Tartas, helados
Carne y pescado	Pescado azul y magro, aves sin piel	Cortes magros de vacuno/ternera, cordero y cerdo; marisco	Salchichas, embutidos, panceta, costillas, vísceras
Productos lácteos y huevos	Leche y yogur desnatados, clara de huevo	Leche, queso y otros lácteos bajos en grasa	Queso normal, nata, yema de huevo, leche y yogur entero
Grasas y salsas	Vinagre, <i>ketchup</i> , mostaza, salsas sin grasa	Aceite vegetal, margarina blanda, salsas para ensalada, mahonesa	Mantequilla, margarina sólida, grasas trans, aceite de palma y de coco; manteca, tocino de cerdo, salsas elaboradas con yema de huevo
Frutos secos/semillas		Todos	Coco
Métodos de cocción	A la parrilla, hervido, al vapor	A la plancha, asado	Fritos

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total.

importante en la reducción del contenido de grasas trans en los productos alimenticios elaborados.

Hidratos de carbono y fibra

La ingesta de hidratos de carbono puede variar entre el 45 y el 55% de la energía total. Debe recomendarse 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 limitación de grasas que aporte 25-40g de fibra (como mínimo 7-13g de fibra soluble) se tolera bien, es efectiva y está recomendada para el control de lípidos plasmáticos. Por el contrario, no existe ninguna justificación para recomendar una dieta baja en hidratos de carbono.

La ingesta de azúcares no debe exceder el 10% de la ingesta calórica total (además de la cantidad presente en alimentos naturales como la fruta y los lácteos); en personas que necesitan adelgazar o con TG altos, el consumo de azúcares debe ser más restrictivo. Para la población general se recomienda un consumo moderado de bebidas sin alcohol (refrescos, etc.) y su consumo debe ser drásticamente limitado en personas con TG altos.

Alcohol y tabaco

El consumo moderado de alcohol (hasta 20-30g/día en varones y 10-20g/día en mujeres) es aceptable para las personas que consumen bebidas alcohólicas, siempre que las concentraciones de TG no sean altas. El abandono del tabaco tiene claros beneficios en el riesgo CV total y, especialmente, en las concentraciones de cHDL⁵.

Suplementos dietéticos y alimentos funcionales

Actualmente, gran cantidad de alimentos funcionales y suplementos dietéticos se promocionan como productos beneficiosos para las personas con dislipemias o para la reducción del riesgo CV. Algunos de estos productos podrían tener efectos funcionales relevantes, pero no se han demostrado en ensayos clínicos a largo plazo y, por lo tanto, sólo deben utilizarse cuando la evidencia disponible avale los efectos beneficiosos en los lípidos plasmáticos y la seguridad de estos productos. Según la evidencia disponible, se puede considerar los alimentos enriquecidos con fitosteroles (1-2g/día)

para individuos con valores altos de CT y cHDL en los que la estimación del riesgo CV total no justifique la administración de fármacos hipocolesterolemiantes⁹⁹.

Otras características de una dieta sana en la prevención de las enfermedades cardiovasculares

La dieta debe ser variada y rica en frutas y verduras de diferentes tipos que aporten la cantidad y la variedad adecuada de antioxidantes.

Por su efecto en la prevención de las ECV, se recomienda a la población general el consumo de dos o tres raciones de pescado a la semana, además del consumo regular de otros alimentos fuente de AGPI n-3

Tabla 12
Resumen de las medidas sobre estilo de vida y alimentación saludable para el manejo del riesgo cardiovascular total

- Las recomendaciones sobre la dieta siempre tendrán en cuenta los hábitos alimentarios locales; sin embargo, se promoverán alimentos saludables procedentes de otras culturas
- La dieta debe ser variada. La ingesta calórica debe adaptarse para evitar el sobrepeso y la obesidad
- Se promoverá el consumo de fruta, verduras, legumbres, frutos secos, cereales y panes integrales y pescado (especialmente azul)
- La grasa saturada se sustituirá por los alimentos mencionados antes y por grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas de origen vegetal, al objeto de reducir la ingesta calórica de la grasa total a < 35% de la energía, grasas saturadas a < 7% de la energía, grasas trans a < 1% de la energía y colesterol presente en la dieta a < 300 mg/día
- La ingesta de sal debe reducirse a menos de 5 g/día, evitando el consumo de sal de mesa, limitando la cantidad de sal en la cocina y utilizando alimentos sin sal frescos y congelados; muchos alimentos procesados, incluido el pan, tienen un alto contenido de sal
- A las personas que beben alcohol se les recomendará el consumo con moderación (< 10-20 g/día a las mujeres y < 20-30 g/día a los varones); los pacientes con hipertrigliceridemia deben abstenerse de consumir alcohol
- Debe limitarse la ingesta de bebidas (especialmente refrescos) y alimentos con azúcar añadido, especialmente los pacientes con hipertrigliceridemia
- Debe promoverse la actividad física con el objetivo de alcanzar la práctica de ejercicio regular durante al menos 30 min/día todos los días
- Debe evitarse el consumo y la exposición a productos del tabaco

(frutos secos, soja y aceite de lino); para la prevención secundaria de las ECV, la cantidad recomendada de grasa insaturada n-3 es de 1 g/día, la cual no es fácil de obtener únicamente en los alimentos naturales, y por ello puede considerarse el uso de alimentos funcionales («nutricéuticos») o suplementos dietéticos. La ingesta de sal debe limitarse a menos de 5g/día; para ello es recomendable no sólo reducir la cantidad de sal utilizada para aderezar los alimentos, sino también reducir el consumo de salazones; esta recomendación debe ser más restrictiva para personas con hipertensión o síndrome metabólico⁵. Las recomendaciones sobre la dieta para la reducción del CT y cLDL se encuentran resumidas en la tabla 11. En la tabla 12 se resumen las recomendaciones sobre el estilo de vida y la alimentación para el manejo del riesgo CV total.

Todos los individuos deben recibir información y consejo sobre estilos de vida asociados a un riesgo CV menor. Los sujetos de alto riesgo, especialmente los dislipémicos, deben recibir consejo de un especialista en nutrición siempre que sea posible.

7. FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA

Las concentraciones de colesterol están determinadas por múltiples factores genéticos y factores ambientales, fundamentalmente los hábitos alimentarios.

La hipercolesterolemia puede ser secundaria a otras entidades médicas. La dislipemia secundaria puede tener distintas causas; debe considerarse la posibilidad de hipercolesterolemia antes de la instauración de tratamiento médico (tabla 13). Por ejemplo, el hipotiroidismo leve es bastante frecuente y está asociado a la elevación del colesterol, por lo que restableciendo una función tiroidea normal se resuelve también el problema del colesterol.

7.1 Estatinas

Mecanismo de acción

Las estatinas reducen la síntesis de colesterol en el hígado mediante la inhibición de la actividad de la HMG-CoA reductasa. La reducción de las concentraciones de colesterol intracelular reduce la expresión de los receptores de las LDL en la superficie de los hepatocitos, lo cual resulta en un aumento de la extracción de cLDL de la sangre y una disminución de la concentración de cLDL circulante y otras lipoproteínas contenedoras de apoB, entre ellas las partículas ricas en TG.

Eficacia en ensayos clínicos

Las estatinas son uno de los fármacos más estudiados en la prevención CV y la evaluación de cada uno de los estudios realizados está fuera del alcance de esta guía.

En una serie de ensayos clínicos a gran escala, se ha demostrado que las estatinas reducen significativamente la morbimortalidad CV en prevención tanto primaria como secundaria¹⁵⁻¹⁷. Se ha demostrado también que las estatinas atenúan la progresión o incluso promueven la regresión de la aterosclerosis coronaria¹⁸⁻⁴⁰.

Metaanálisis

En el metaanálisis CTT sobre datos individuales de más de 170.000 pacientes participantes en 26 ensayos clínicos aleatorizados¹⁵, se comunicó una reducción proporcional del 10% en la mortalidad por cualquier causa una reducción proporcional del 20% en la mortalidad CV por cada reducción de 1,0 mmol/l (~40 mg/dl) del cLDL. El riesgo de eventos coronarios graves se redujo en un 23% y el riesgo de ACV, en un 17% por cada reducción de 1,0 mmol/l (40 mg/dl) de cLDL. Las reducciones proporcionales en los eventos CV graves por cada reducción de 1,0 mmol/l (mg/dl) del cLDL fueron muy similares en todos los subgrupos examinados. Los

Tabla 13

Ejemplos de causas de hipercolesterolemia secundaria

Hipotiroidismo
Síndrome nefrótico
Embarazo
Síndrome de Cushing
Anorexia nerviosa
Agentes inmunosupresores
Corticoides

beneficios fueron significativos durante el primer año, y mayores en los años siguientes. No se observó un aumento de riesgo de ninguna causa específica de muerte no CV, incluido el cáncer, en los pacientes tratados con estatinas. El exceso de riesgo por rhabdomiolisis con estatinas fue bajo y no significativo. En este metaanálisis no se examinaron los datos sobre episodios de aumento de enzimas hepáticas. En otros metaanálisis^{16,17,41} en los que se evaluaron aspectos relacionados con la prevención primaria, los resultados sobre eficacia y seguridad coincidieron en general con las conclusiones del CTT¹⁵. En cuanto a coste/eficacia y calidad de vida, es preciso actuar con precaución si se administran estatinas para la prevención primaria a personas con riesgo CV total bajo⁴¹.

A dosis máximas recomendadas, la capacidad hipocolesterolemizante varía según la estatina que se utilice.

La evidencia disponible indica que el beneficio clínico es en gran medida independiente del tipo de estatina, pero depende del grado de reducción del cLDL; por lo tanto, el tipo de estatina debe reflejar el grado de reducción del cLDL que se requiere para alcanzar la concentración de cLDL deseada para determinado paciente^{15,100}. El anexo 2 de esta guía incluye más datos sobre esta cuestión.

Se propone el siguiente esquema de actuación:

- Evaluar el riesgo CV total del sujeto.
- Implicar al paciente en las decisiones sobre el manejo del riesgo CV.
- Identificar el cLDL objetivo para ese grupo de riesgo.
- Calcular el porcentaje de reducción del cLDL que se requiere para alcanzar dicho objetivo.
- Seleccionar una estatina que, en término medio, proporcione esa reducción.
 - Dado que la respuesta al tratamiento con estatinas es variable, es imprescindible ajustar la dosis para alcanzar el objetivo propuesto.
 - Si la estatina administrada no produce ese efecto, hay que considerar la administración de una combinación de fármacos.

Obviamente, se trata de criterios generales para la elección de un fármaco. El estado clínico del sujeto, los tratamientos concomitantes y la tolerancia son aspectos fundamentales en la elección final de un fármaco determinado y su dosificación.

Efectos secundarios e interacciones

Las estatinas difieren en su absorción, su biodisponibilidad, su unión a proteínas plasmáticas, su eliminación y su 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, excepto la pravastatina, la rosuvastatina y la pitavastatina. Esas enzimas se expresan fundamentalmente en el hígado y la pared intestinal.

Si bien el tratamiento con estatinas tiene efectos beneficiosos en la prevención de las ECV, se dan variaciones interindividuales en la respuesta al tratamiento y la incidencia de efectos secundarios.

Músculo

Las estatinas generalmente se toleran bien y rara vez ocurren efectos secundarios. Se ha estudiado sistemáticamente a más de 129.000 pacientes en ensayos clínicos aleatorizados, con asignación enmascarada a tratamiento con estatinas o placebo¹⁵. Diversos factores, como la edad avanzada, una talla corporal pequeña, ser mujer, los trastornos hepáticos y renales, los periodos perioperatorios, el hipotiroidismo, la enfermedad multisistémica y el abuso del consumo de alcohol, aumentan la probabilidad de efectos secundarios con estatinas.

El efecto secundario más grave asociado al tratamiento con estatinas es la miopatía, que puede evolucionar a rabdomiolisis, lo que podría producir insuficiencia renal y muerte. La elevación de la creatinina (CK) es el marcador más importante de muerte y destrucción de células musculares. La mioglobina liberada por estas células puede causar daño renal de forma directa. La elevación de las concentraciones de CK es el mejor indicador de miopatía inducida por estatinas, aunque no es inequívoco. La definición común de una elevación tolerable es un aumento de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad (ULN) de esta enzima medido en dos ocasiones. No se ha establecido claramente el daño que producen las estatinas al músculo esquelético. La incidencia de la miopatía es baja (<1/1.000 pacientes tratados) y el exceso de riesgo en comparación con pacientes asignados a placebo es <1/10.000 pacientes tratados en ensayos clínicos.

La miopatía se produce más frecuentemente en personas con cuadros clínicos complejos o tratadas con múltiples medicamentos o en personas mayores, especialmente mujeres. En la práctica clínica, aparece mialgia (sin elevación de CK) en un 5-10% de los pacientes. Se debe instruir a los pacientes para que comuniquen con prontitud cualquier molestia muscular, como debilidad o dolores musculares inesperados. No obstante, los pacientes aquejados de mialgia sin elevación de CK pueden continuar con la medicación si los síntomas son tolerables. En caso de síntomas intolerables o progresivos, debe suspenderse la medicación. Debe discutirse con el paciente la posibilidad de reintentar el tratamiento para verificar la causa del dolor, la reducción de la dosis, la sustitución del fármaco o el uso de una combinación de fármacos. Algunos fármacos fuertes, como la atorvastatina y la rosuvastatina, pueden tomarse en días alternos para reducir los efectos secundarios.

Hígado

La actividad de la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa en plasma sanguíneo se utiliza normalmente para valorar el daño hepatocelular. Esas actividades se han determinado en todos los estudios clínicos serios sobre estatinas. Se produce elevación de transaminasas hepáticas en un 0,5-2,0% de los pacientes tratados con estatinas y depende de la dosis. La definición común de una elevación significativa es un aumento de 3 veces por encima del ULN de estas enzimas observada en dos ocasiones; normalmente las determinaciones se realizan dejando entre ellas un corto lapso, de días o semanas. No se ha establecido si la elevación de las transaminasas por estatinas constituye hepatotoxicidad auténtica. La progresión a insuficiencia hepática es muy rara. Frecuentemente se revierte la elevación de transaminasas con la reducción de la dosis; por lo tanto, un paciente que sufre una elevación de las concentraciones de transaminasas debe ser seguido con una segunda determinación de la función hepática para confirmar el hallazgo, y después debe examinarse frecuentemente su función hepática hasta que vuelva a la normalidad. En caso de una elevación persistente de las transaminasas > 3 veces el ULN, el tratamiento debe suspenderse.

Diabetes mellitus tipo 2

El reciente hallazgo sobre la relación de las estatinas con un aumento en la incidencia de diabetes mellitus no debe influir negativamente en la instauración del tratamiento; la reducción absoluta del

riesgo CV en pacientes de alto riesgo sobrepasa los posibles efectos adversos de un leve aumento en la incidencia de diabetes¹⁰¹.

Otros efectos

Los resultados de estudios observacionales indican la existencia de otros beneficios y efectos adversos inesperados asociados al tratamiento con estatinas^{102,103}, como esclerosis múltiple, Alzheimer y enfermedades respiratorias. Estos resultados deben confirmarse, preferiblemente en ensayos clínicos aleatorizados, pero apuntan a la necesidad de una supervisión farmacológica a largo plazo.

Interacciones

Se ha descrito un número importante de interacciones farmacológicas con las estatinas que podrían aumentar el riesgo de efectos secundarios. Los inhibidores y los inductores de vías enzimáticas implicados en el metabolismo de las estatinas aparecen listados en una tabla en el anexo 3. La mayoría de las estatinas comercializadas, excepto la pravastatina, la rosuvastatina y la pitavastatina, se metabolizan en el hígado mediante isoenzimas del citocromo P450 (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 CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, también participan en el metabolismo de las estatinas. Por lo tanto, otros sustratos farmacológicos de estas CYP pueden interferir en el metabolismo de las estatinas. Por el contrario, el tratamiento con estatinas puede interferir con el catabolismo de otros fármacos que son metabolizados por el mismo sistema enzimático.

La combinación de estatinas y fibratos puede potenciar el riesgo de miopatía. Este riesgo es mayor con el gemfibrozilo y, por lo tanto, se debe evitar la combinación de este fármaco con las estatinas. El aumento de riesgo de miopatía cuando se combinan estatinas con otros fibratos, como el fenofibrato, el bezafibrato o el ciprofibrato, parece ser bajo^{104,105}. Se ha discutido el aumento de riesgo de miopatías con el uso de ácido nicotínico, pero en revisiones recientes no se ha encontrado tal aumento de riesgo con este fármaco^{106,107}.

7.2 Secuestradores de ácidos biliares

Mecanismo de acción

Los ácidos biliares se sintetizan en el hígado a partir del colesterol. Los ácidos biliares se liberan en la luz intestinal, pero la mayor parte retorna al hígado desde el íleon terminal mediante una absorción activa. Los dos secuestradores de ácido biliar más antiguos, la colestiramina y el colestipol, son resinas que se ligan a los ácidos biliares. Más recientemente se ha introducido en el mercado el colesevelam. Los secuestradores de ácidos biliares no se absorben ni se alteran sistemáticamente por enzimas digestivas. Por ello los efectos terapéuticos son indirectos. Al ligarse a los ácidos biliares, estos fármacos previenen su entrada en la sangre y evitan que gran cantidad de ácidos biliares circule por el sistema enterohepático. El hígado, vaciado de bilis, sintetiza más a partir de las reservas hepáticas de colesterol. La reducción del retorno de ácido biliar al hígado lleva a la regulación de las enzimas encargadas de la síntesis del ácido biliar a partir del colesterol, especialmente la CPY7A1. El aumento del catabolismo del colesterol en ácido biliar resulta en un aumento compensatorio de la actividad hepática de los LDLR, se aclara el cLDL de la circulación y, por lo tanto, se reducen sus concentraciones. Estos agentes también reducen las concentraciones de glucosa de pacientes hiperglucémicos; sin embargo, el mecanismo subyacente a esta reducción no está totalmente claro.

Eficacia en estudios clínicos

A dosis máximas —consistentes en 24g de colestiramina, 20g de colestipol o 4,5g de colestagel—, se ha observado una reducción de un 18-25% del cLDL. No se han comunicado efectos importantes en el cHDL, pero las concentraciones de TG podrían aumentar en algunos pacientes con predisposición.

En ensayos clínicos, los secuestradores de ácidos biliares han contribuido a demostrar la eficacia de la reducción del cLDL en la incidencia de eventos CV en pacientes hipercolesterolémicos, y se ha observado un beneficio proporcional al grado de disminución del cLDL¹⁰⁸.

Efectos secundarios e interacciones

Los efectos gastrointestinales adversos (normalmente flatulencia, estreñimiento, dispepsia y náuseas) son frecuentes con el uso de estos fármacos, incluso a dosis bajas, lo que limita su uso en la práctica clínica. Estos efectos secundarios pueden atenuarse si se comienza el tratamiento a dosis bajas y el fármaco se ingiere con gran cantidad de líquido. La dosis debe aumentarse gradualmente. Se ha comunicado la reducción de la absorción de vitaminas solubles en grasa. Además, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones de TG en algunos pacientes.

Los secuestradores de ácidos biliares interactúan de manera importante con otros fármacos de uso frecuente, por lo que deberán administrarse 4h antes o 1h después de estos fármacos. El colestevlam es una nueva formulación de secuestrador de ácido biliar que se podría tolerar mejor que la colestiramina. Este agente reduce las concentraciones de cLDL y mejora las concentraciones de glucohemoglobina (HbA_{1c}) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2^{109,110}. El colestevlam tiene menos interacciones con otros fármacos y puede administrarse junto con estatinas. Para otros fármacos deberán utilizarse las normas generales para la administración de secuestradores de ácidos biliares.

7.3 Inhibidores de la absorción del colesterol

Mecanismo de acción

La ezetimiba es el primer fármaco hipolipemiante que inhibe la absorción intestinal del colesterol de procedencia biliar o de la dieta sin efectos en la absorción de los nutrientes solubles en grasa. Al inhibir la absorción de colesterol en las vellosidades intestinales (probablemente mediante la interacción con la proteína NPC1L1), la ezetimiba reduce la cantidad de colesterol lipoproteico que llega al hígado. En respuesta al aporte reducido de colesterol, el hígado reacciona aumentando la actividad de los LDLR, que a su vez aumenta el aclaramiento de LDL de la sangre.

Eficacia en ensayos clínicos

En ensayos clínicos se ha demostrado que la ezetimiba como tratamiento único reduce el cLDL en pacientes hipercolesterolémicos en un 15-22%. El tratamiento combinado de ezetimiba y una estatina proporciona una reducción adicional de las concentraciones de cLDL del 15-20%. En el estudio SEAS³⁸ (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis), se evaluó la eficacia de la ezetimiba combinada con simvastatina en pacientes con estenosis aórtica y en el estudio SHARP (Study of Heart and Renal Protection), se evaluó su efecto en pacientes con ERC (véanse los apartados 7.5.2 y 10.9). En el estudio SHARP se demostró una reducción del 17% en la tasa de eventos CV en el grupo de tratamiento con simvastatina + ezetimiba respecto al grupo control¹¹¹.

La ezetimiba puede utilizarse como tratamiento de segunda línea asociado a estatinas cuando el objetivo terapéutico no se alcance con las dosis máximas toleradas de estatinas o en pacientes con intolerancia o contraindicaciones a estas.

Efectos secundarios e interacciones

La ezetimiba se absorbe rápidamente y se metaboliza en gran parte a glucuronato de ezetimiba farmacológicamente activo. La dosis recomendada de ezetimiba de 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 edad, sexo o raza y no es preciso ajustar la dosis en pacientes con afeción 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 elevaciones moderadas de las enzimas hepáticas y dolor muscular.

7.4 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 en un 15-18% y los TG en un 20-40% con una dosis de 2g/día. El ácido nicotínico es el único que reduce las concentraciones de Lp(a), hasta el 30% a esta dosis. Por lo tanto, se utiliza fundamentalmente en pacientes con valores bajos de cHDL, típicos de la hiperlipemia mixta, HTG o HFC, pero también se puede utilizar en pacientes con resistencia a la insulina (diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico). El ácido nicotínico se puede utilizar en combinación con estatinas (véanse los apartados 8.3 y 8.5.2)¹¹².

7.5 Combinaciones de fármacos

Aunque en muchos pacientes las concentraciones de cLDL objetivo pueden alcanzarse con monoterapia, algunos pacientes con riesgo alto o concentraciones de cLDL muy elevadas necesitan tratamiento adicional; además, hay pacientes con intolerancia a las estatinas o a dosis altas de estas. En tales casos se debe considerar el tratamiento combinado¹¹³.

7.5.1 Estatinas y secuestradores de ácidos biliares

La combinación de una estatina y colestiramina, colestipol o colestevlam puede ser útil para alcanzar las concentraciones de cLDL objetivo. En términos generales, la adición de un secuestrador de ácidos biliares a una estatina ofrece una reducción adicional del cLDL de un 10-20%. Sin embargo, no se han publicado datos de ensayos clínicos sobre el uso combinado de un secuestrador de ácidos biliares convencional o colestevlam y otros fármacos. Se ha observado que el tratamiento combinado reduce la aterosclerosis, evaluada mediante coronariografía¹¹³⁻¹¹⁵.

7.5.2 Estatinas e inhibidores de la absorción del colesterol

La combinación de ezetimiba con una estatina consigue una reducción adicional del cLDL de un 15-20%¹¹⁶. En el estudio SEAS, realizado en pacientes con estenosis aórtica asintomática, se observó que el tratamiento combinado de ezetimiba y simvastatina redujo la incidencia de eventos CV isquémicos (hasta el 46% en pacientes con estenosis aórtica menos grave), pero no los eventos relacionados con la estenosis aórtica valvular³⁸. Datos recientes del estudio SHARP indican que los resultados clínicos de pacientes con ERC son positivos (véase el apartado 10.9)¹¹¹.

7.5.3 Otras combinaciones

En pacientes de alto riesgo, como los pacientes con HF, o en casos de intolerancia a las estatinas, pueden considerarse otras combinaciones. La administración de ezetimiba combinada con un secuestrador de ácidos biliares (colesevelam, colestipol o colestiramina) resultó en una reducción adicional de las concentraciones de cLDL sin aumento de los efectos adversos respecto al tratamiento con un secuestrador

de ácidos biliares solo. La combinación de ezetimiba y ácido nicotínico reduce adicionalmente el cLDL sin afectar al aumento del cHDL inducido por el ácido nicotínico. El tratamiento triple (secuestrador de ácidos biliares, estatina y ezetimiba o ácido nicotínico) también produce una reducción adicional del cLDL. No se han realizado estudios sobre los resultados clínicos de estas combinaciones.

Los alimentos funcionales que contienen fitosteroles y los suplementos a base de esteroides vegetales reducen adicionalmente las concentraciones de cLDL en un 5-10% en pacientes tratados con una dosis estable de estatinas; esta combinación se tolera bien y es segura (véase también el apartado 6.4)⁶⁷. Sin embargo, se desconoce su efecto en la reducción del riesgo CV, ya que sobre este aspecto no se han realizado ensayos clínicos con esteroides derivados de vegetales combinados con fármacos hipolipemiantes.

7.6 Aféresis de lipoproteínas de baja densidad

Un reducido número de pacientes con hiperlipemias graves, especialmente HF homocigótica o heterocigótica, requieren la consulta de un especialista que valore la necesidad de aféresis de las LDL. Con esta técnica, cara pero efectiva, las LDL y Lp(a) se extraen durante la circulación extracorpórea una vez a la semana o en semanas alternas. Obviamente, esta técnica sólo se realiza en centros altamente especializados.

7.7 Perspectivas futuras

Varios fármacos han llegado recientemente a la fase III de investigación clínica con resultados prometedores sobre su efecto reductor de las concentraciones de cLDL, especialmente en la hipercolesterolemia grave, entre ellos, los inhibidores de la proteína transportadora de microsomas (MTP)¹¹⁷, miméticos de hormonas tiroideas con selectividad hepática¹¹⁸ y oligonucleótidos, como el mipomersén, que suprimen específicamente la apoB¹¹⁹. Estos agentes podrían ser una ayuda adicional para lograr los objetivos terapéuticos en personas con hiperlipemias graves o familiares, especialmente la HF.

Las recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia se encuentran en la tabla 14.

8. FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA

Triglicéridos y riesgo de enfermedades cardiovasculares

Aunque el papel de los TG como factor de riesgo de ECV ha sido objeto de polémica, datos recientes apuntan claramente a que las lipoproteínas ricas en TG son un factor de riesgo CV¹²¹. En grandes estudios prospectivos realizados recientemente, se ha observado que la concentración de TG fuera del ayuno es mejor predictor del riesgo CV que los TG en ayunas^{12,45}. Se desconoce si el impacto de las concentraciones altas de TG en el riesgo CV se debe a la presencia de partículas residuales o partículas de LDL pequeñas y densas o se asocia a bajas concentraciones de HDL¹²¹. Más recientemente, se ha observado que el colesterol distinto del cHDL es un buen marcador subrogado de las concentraciones de TG y partículas residuales⁴². El papel de la HTG como factor de riesgo CV se explica por el hecho de que aproximadamente un tercio de la población adulta tiene concentraciones de TG > 1,7 mmol/l (más de ~150 mg/dl)¹²². La HTG puede tener distintas etiologías (tabla 15).

8.1 Manejo de la hipertrigliceridemia

Medidas para prevenir la pancreatitis aguda

Uno de los riesgos más graves de una elevación excesiva de los TG es la pancreatitis aguda. El riesgo de pancreatitis es clínicamente significativo si los TG superan los 10 mmol/l (más de ~880 mg/dl) y las

Tabla 14

Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Referencias
Prescribir estatinas a las dosis más altas recomendadas o a dosis máximas toleradas para alcanzar el nivel objetivo	I	A	15-17
En caso de intolerancia a las estatinas, puede considerarse el uso de secuestradores de ácidos biliares o ácido nicotínico	IIa	B	108, 120
También puede considerarse la administración de un inhibidor de la absorción del colesterol, solo o combinado con secuestradores de ácidos biliares o ácido nicotínico, en caso de intolerancia a las estatinas	IIb	C	—
Si no se alcanzan los objetivos del tratamiento, puede considerarse la combinación de estatinas con un inhibidor de la absorción del colesterol o un secuestrador de ácidos biliares o ácido nicotínico	IIb	C	—

^aClase de recomendación. ^bNivel de evidencia.

medidas para prevenirla son imprescindibles. Hay que destacar que la HTG es la causa de un 10% de todos los casos de pancreatitis, incluso cuando la concentración de TG se encuentra entre 5 y 10 mmol/l (~440-880 mg/dl).

Los pacientes sintomáticos requieren ingreso hospitalario o una atención médica que garantice el adecuado control de las concentraciones de TG. Son imprescindibles la restricción de la ingesta de calorías y grasas (recomendado el 10-15%) y la abstinencia de alcohol. Debe iniciarse el tratamiento con fibratos (fenofibratos) con ácidos grasos n-3 (2-4 g/día) como terapia conjunta o ácido nicotínico. En diabéticos, debe iniciarse el tratamiento con insulina para un control adecuado de la glucemia. Por lo general, se observa un rápido descenso de las concentraciones de TG en 2-5 días. En fase aguda, la aféresis permite reducir las concentraciones de TG rápidamente¹²³.

Estrategias para el control de triglicéridos plasmáticos

Aunque el papel de los TG como factor de riesgo de ECV no está claramente establecido, es recomendable mantenerlos en ayunas en <1,7 mmol/l o menos de ~150 mg/dl.

La primera medida es valorar las posibles causas de la HTG y estimar el riesgo CV total. El primer objetivo es lograr la concentración de cLDL deseada, correspondiente al nivel de riesgo CV total. Comparada con la indiscutible evidencia disponible sobre los beneficios de la reducción del cLDL, la evidencia sobre los beneficios de la reducción de las concentraciones elevadas de TG es menor.

Manejo del estilo de vida

La influencia de las intervenciones sobre el estilo de vida en las concentraciones de TG está bien documentada. La pérdida de peso y la actividad física regular y moderada pueden reducir los TG entre el 20 y el 30%; estas medidas son imprescindibles para todos los pacientes con obesidad, síndrome metabólico o diabetes mellitus tipo 2.

Tratamiento farmacológico

Aunque el riesgo de ECV aumenta con concentraciones de TG en ayunas > 1,7 mmol/l (más de ~150 mg/dl)¹²¹, el uso de fármacos sólo debe considerarse en personas con TG > 2,3 mmol/l (más de ~200 mg/dl) incapaces de reducir esas cifras mediante cambios en el estilo de vida y si el sujeto tiene un riesgo CV total alto.

Entre las estrategias farmacológicas disponibles se encuentran las estatinas, los fibratos, el ácido nicotínico y los AGPI n-3. Las estatinas

Tabla 15

Posibles causas de la hipertrigliceridemia

• Predisposición genética
• Obesidad
• Diabetes mellitus tipo 2
• Consumo de alcohol
• Dieta rica en hidratos de carbono simples
• Enfermedad renal
• Hipotiroidismo
• Embarazo (las concentraciones fisiológicas de triglicéridos se duplican en el tercer trimestre)
• Trastornos autoinmunitarios, como paraproteinemia o lupus eritematoso sistémico
• Medicación múltiple, entre otros:
Corticoides
Estrógenos, especialmente administrados por vía oral
Tamoxifeno
Antihipertensivos, como los bloqueadores betaadrenérgicos (excepto el carvedilol), tiacidas
Isotretinoína
Resinas unidas a ácidos biliares
Ciclosporina
Regímenes antirretrovirales (inhibidores de la proteasa)
Medicamentos psicotrópicos: fenotiazinas, antipsicóticos de segunda generación

tienen un efecto importante tanto en la mortalidad como en la mayoría de los factores de riesgo CV; estos fármacos son el tratamiento de primera elección para reducir el riesgo CV total y las concentraciones moderadamente elevadas de TG. Las estatinas más potentes (atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina) tienen un fuerte efecto reductor de las concentraciones de TG, especialmente administradas a altas dosis y en pacientes con TG elevados.

8.2 Fibratos

Mecanismo de acción

Los fibratos son agonistas de los receptores alfa activados de proliferadores de peroxisomas (PPAR α) mediante los factores de transcripción reguladores de varias fases del metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas. Al interactuar con el PPAR α , los fibratos reclutan diferentes cofactores y regulan la expresión genética. Como consecuencia de ello, los fibratos son eficaces en la reducción de las concentraciones de TG en ayunas y en el periodo posprandial, así como de partículas residuales de lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL). Los efectos en el aumento de las concentraciones de cHDL son discretos¹¹².

Eficacia en ensayos clínicos

Los beneficios clínicos de los fibratos como tratamiento único se han estudiado en cuatro ensayos clínicos prospectivos aleatorizados y controlados por placebo: el Helsinki Heart Study (HHS), el Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT), el Bezafibrate Infarction Prevention study (BIP) y el FIELD¹²⁴⁻¹²⁷. Los datos de estos estudios coinciden en mostrar una reducción en las tasas de IM no mortal (normalmente como resultado de análisis posteriores), especialmente en individuos con valores altos de TG y cifras bajas de cHDL. Sin embargo, los datos relativos a otros parámetros son ambiguos. Por lo tanto, la eficacia total de los fibratos en los factores de riesgo CV es menor que la de las estatinas. Un reciente metaanálisis ha demostrado que el tratamiento con fibratos reduce la tasa de eventos CV graves en un 13% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 7%-19%), y los beneficios mayores se obtienen en pacientes con TG altos (>2,3 mmol/l o más de ~200 mg/dl)⁵².

Efectos secundarios e interacciones

Por lo general, los fibratos se toleran bien y tienen pocos efectos secundarios, como trastornos gastrointestinales (un 5% de los pacientes) y erupciones cutáneas (2%)¹²⁸. En términos generales, miopatías, elevaciones de enzimas hepáticas y coledocistitis son los efectos adversos asociados al tratamiento con fibratos¹²⁸. En el estudio FIELD se observó un aumento pequeño pero significativo de pancreatitis (el 0,8 frente al 0,5%) y embolias pulmonares (el 1,1 frente al 0,7%) y una tendencia no significativa al aumento de trombosis venosa profunda (el 1,4 frente al 1,0%) entre los pacientes tratados con fenofibratos comparados con pacientes asignados a placebo; estos resultados coinciden con los obtenidos en otros estudios sobre fibratos¹²⁷.

El aumento de los títulos de CK (>5 veces sobre el ULN) y ALT (>3 veces sobre el ULN) se observó más frecuentemente en los pacientes tratados con fibratos que en los pacientes del grupo placebo, pero la incidencia de estas alteraciones fue <1% en ambos grupos de tratamiento.

En el estudio FIELD, se comunicó 1 caso de rhabdomiolisis en el grupo placebo y 3 casos en el grupo asignado a fenofibrato¹²⁷. El riesgo de miopatía fue 5,5 veces superior con fibratos como tratamiento único que con el tratamiento con estatinas¹²⁸. El riesgo de miopatía es mayor en pacientes con ERC y varía dependiendo del tipo de fibrato y la estatina usados en combinación. Esto podría explicarse por la interacción farmacológica entre diferentes fibratos y la glucuronidación de las estatinas. El gemfibrozilo inhibe el metabolismo de las estatinas mediante la vía de la glucuronidación que lleva a un aumento de las concentraciones de estatinas en plasma. Como el fenofibrato no comparte las mismas vías farmacocinéticas que el gemfibrozilo, el riesgo de miopatía es mucho menor con el tratamiento combinado¹²⁸.

En estudios a corto y largo plazo se ha observado que los fibratos, como clase, aumentan las concentraciones de creatinina sérica y homocisteína, pero este efecto parece ser específico de los fibratos. Que el aumento de creatinina sérica sea o no un indicador de disfunción renal sigue siendo motivo de debate, aunque el control anual de las concentraciones de creatinina, especialmente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, es claramente necesario.

El aumento de las concentraciones de homocisteína producido por fibratos se considera prácticamente irrelevante respecto al riesgo CV. Sin embargo, este aumento podría frenar el aumento de las concentraciones de cHDL y apoA1 y esto podría producir unos beneficios menores que lo esperado¹²⁹. Las concentraciones altas de homocisteína favorecen el desarrollo de trombosis y embolias pulmonares, como se ha observado en el estudio FIELD.

8.3 Ácido nicotínico

Mecanismo de acción

Se ha demostrado que el ácido nicotínico reduce la cantidad de ácidos grasos que son transportados al hígado y la secreción hepática de VLDL; este efecto podría estar mediado por la lipasa sensible a hormonas presente en el tejido adiposo. El ácido nicotínico actúa fundamentalmente en el hígado y el tejido adiposo. En el hígado, el ácido nicotínico inhibe la diacilglicerol aciltransferasa-2 (DGAT-2), lo cual resulta en menos secreción de partículas VLDL, que a su vez se traduce en menor concentración de partículas de IDL y LDL¹³⁰.

El ácido nicotínico aumenta el cHDL y la apoA1 por la estimulación de la producción hepática de apoA1¹³⁰. Los efectos del ácido nicotínico en la lipólisis y la movilización de adipocitos están bien establecidos.

Eficacia en ensayos clínicos

El ácido nicotínico tiene múltiples efectos beneficiosos en los lípidos y las lipoproteínas séricas¹³⁰. El ácido nicotínico reduce de manera efectiva las concentraciones de TG y cLDL, y su efecto se refleja en

todas las proteínas transportadoras de apoB. El ácido nicotínico aumenta las concentraciones de lipoproteínas transportadoras de apoA1, lo cual se refleja en un aumento de cHDL y apoA1. El ácido nicotínico se utiliza normalmente como preparado de liberación prolongada. Una dosis diaria de 2g reduce los TG en un 20-40% y el cLDL en un 15-18% y aumenta el cHDL en un 15-35%¹³⁰. Los datos de estudios clínicos sobre los efectos del ácido nicotínico disponibles hasta la fecha son escasos^{120,131}. Los efectos favorables determinados por angiografía se han documentado en los estudios FATS (Familial Atherosclerosis Treatment Study) y HATS (HDL-Atherosclerosis Treatment Study)¹³². En pacientes tratados con estatinas y con concentraciones bajas de cHDL, el tratamiento con altas dosis de ácido nicotínico de liberación modificada, comparado con placebo, redujo significativamente el área de la pared carotídea cuantificada por resonancia magnética al año¹³³. Dos grandes estudios clínicos (AIM-HIGH y HPS2-THRIVE) que se están desarrollando para la evaluación del tratamiento con ácido nicotínico de liberación prolongada frente a placebo, además de simvastatina, y de ácido nicotínico de liberación prolongada/laropirant frente a placebo en pacientes tratados con simvastatina (además de ezetimiba, si está indicado) proporcionarán más datos sobre los efectos del tratamiento con ácido nicotínico combinado con estatinas en el riesgo CV.

En el estudio ARBITER-6 HALTS (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6: HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis), que incluyó a 315 pacientes, el ácido nicotínico de liberación prolongada se demostró más eficaz que la ezetimiba en la reducción del GIM carotídeo en pacientes tratados con estatinas y con cLDL <2,5 mmol/l (menos de ~100 mg/dl)¹³⁴.

Efectos secundarios e interacciones

En la práctica clínica, las reacciones cutáneas (rubor) son el efecto secundario más frecuente y problemático del ácido nicotínico y sus derivados, que impide el uso de dosis de máxima eficacia, incluso aunque se utilice aspirina como atenuante del rubor. Otros efectos secundarios del ácido nicotínico son la hiperuricemia, la hepatotoxicidad y la acantosis nigricans. Recientemente se han descubierto receptores específicos (receptores acoplados a proteínas G [GPR] 109A y GPR 109B) del ácido nicotínico en los adipocitos. Curiosamente, la presencia de este receptor en macrófagos de la piel está asociada al mayor efecto secundario del ácido nicotínico, el rubor relacionado con prurito y parestesia. El mediador es la prostaglandina D2 liberada del ácido araquidónico. El laropirant es un antagonista selectivo de la acción de la prostaglandina en los receptores. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha aprobado el uso clínico de una combinación de ácido nicotínico y laropirant. Una encuesta realizada recientemente ha revelado que menos del 15% de los pacientes tratados con ácido nicotínico de acción lenta seguía tomando el tratamiento después de 1 año. La nueva combinación con laropirant podría reducir la incidencia de estos efectos secundarios. El aumento de enzimas hepáticas con el uso de ácido nicotínico de liberación prolongada es menos frecuente (<1%) que con los compuestos de ácido nicotínico anteriores. La posible interferencia del ácido nicotínico con el control glucémico, por el aumento de la glucosa en sangre, afecta especialmente al tratamiento de pacientes diabéticos. En la práctica clínica, se puede regular la dosis de los medicamentos hipoglucemiantes para resolver este problema.

8.4 Ácidos grasos n-3

Mecanismo de acción

Los ácidos grasos n-3 (ácido eicosapentaenoico [EPA] y ácido docosahexaenoico [DHA]) están presentes en el aceite de pescado y en la dieta mediterránea y se utilizan para reducir los TG. A dosis farmacológicas (>2g/día), los ácidos grasos n-3 afectan a las concentraciones

séricas de lípidos y lipoproteínas, especialmente las VLDL. Aunque se desconoce con exactitud el mecanismo subyacente, su efecto podría estar relacionado en parte con su capacidad para interactuar con los PPAR y para reducir la secreción de apoB.

Eficacia en ensayos clínicos

El aceite de pescado reduce los TG en ~30%, pero su efecto en otras lipoproteínas es menor. Son necesarios más datos de ensayos clínicos para justificar la prescripción de ácidos grasos n-3¹³⁵. La dosis recomendada de EPA y DHA para reducir los TG varía entre 2y 4g/día. La *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado el uso de ácidos grasos n-3 (fármacos con prescripción) como terapia adjunta a la dieta si las concentraciones de TG son >5,6 mmol/l (496 mg/dl). La reducción media de TG es de ~30%; los beneficios parecen depender de la dosis y son ~45% en personas con valores basales de TG > 5,6 mmol/l (496 mg/dl)¹³⁵. En un estudio japonés en pacientes con hipercolesterolemia, se observó una reducción del 19% en los eventos CV¹³⁶; no obstante, los datos disponibles aún no son concluyentes¹³⁷ y parece que su eficacia clínica no guarda relación con los lípidos¹³⁸.

Seguridad e interacciones

Parece que la administración de ácidos grasos n-3 es segura y no tiene interacciones clínicas significativas. Sin embargo, sus efectos antibióticos pueden aumentar la propensión al sangrado, especialmente si se administran junto con aspirina/clopidogrel.

8.5 Combinaciones de fármacos

8.5.1 Estatinas y fibratos

Los ensayos clínicos demuestran que la combinación de una estatina y un fibrato, especialmente fenofibrato, bezafibrato o ciprofibrato, tiene un efecto superior para la reducción del cLDL y TG y el aumento del cHDL que la monoterapia con uno de los dos¹³⁹. Dado que tanto los fibratos como las estatinas se asocian a un mayor riesgo de miopatía, el riesgo podría verse aumentado si se administran en tratamiento combinado, especialmente si las dosis de estatinas son muy altas. El riesgo es 15 veces mayor si se utiliza gemfibrozilo que fenofibrato combinado con una de las cinco estatinas más comunes¹⁴⁰. Parece, pues, que se trata de un problema específico del gemfibrozilo y no de un efecto de clase de los fibratos. Según los datos de numerosos estudios, los fibratos, especialmente el fenofibrato por su bajo potencial miopático, están indicados como tratamiento combinado con estatinas para mejorar el control lipídico en pacientes con dislipemia aterogénica combinada, especialmente en pacientes con síndrome metabólico o diabetes mellitus. Se debe instruir a los pacientes sobre posibles síntomas de alerta (mialgia) pero, debido a que estos efectos adversos son poco frecuentes, no hay razones para negar el tratamiento combinado a los pacientes que realmente lo necesitan. Hay que tomar precauciones especiales en pacientes tratados con otros fármacos que también se metabolizan por el citocromo P450. Los fibratos deben administrarse por la mañana y las estatinas por la noche para minimizar las concentraciones pico de la dosis. Se recomienda no añadir gemfibrozilo a un régimen de estatinas.

En el análisis conjunto del estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), realizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el tratamiento combinado con fenofibrato y simvastatina no redujo las tasas de ECV, comparado con la simvastatina sola¹⁴¹. Sin embargo, los pacientes que tenían cifras de TG en el tercio superior ($\geq 2,3$ mmol/l o ≥ 204 mg/dl) y cHDL en el tercio inferior ($\leq 0,88$ mmol/l o ≤ 34 mg/dl) —el 17% de todos los participantes— se beneficiaron del tratamiento combinado. Estos resultados son similares a los obtenidos en los análisis *post-hoc* realizados en los estudios HHS¹²⁴, BIP¹²⁶ y FIELD¹²⁷. Por lo tanto, los resultados del estudio

ACCORD y otros estudios previos indican que la adición de fenofibrato a una estatina puede beneficiar a algunos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con un patrón dislipémico de TG altos/cHDL bajo.

8.5.2 Estatinas y ácido nicotínico

La combinación de ácido nicotínico de liberación prolongada y dosis moderadas de una estatina proporciona un mayor aumento del cHDL y una mayor reducción de los TG que una estatina sola a dosis altas o una estatina y ezetimiba¹⁴². Los pacientes tratados con estatinas (fundamentalmente simvastatina o atorvastatina) y ácido nicotínico tienen una tasa similar de eventos adversos por todas las causas y la incidencia de rubor es similar entre los pacientes tratados con estatinas y los que no. La combinación triple con ácido nicotínico, simvastatina y ezetimiba tiene mayor poder de reducción del cLDL y un mayor aumento del cHDL que cualquiera de estos fármacos solo o en la combinación estatina/ezetimiba¹⁴³. En varios estudios se ha observado que la combinación de ácido nicotínico y colestipol produce con mayor frecuencia la regresión absoluta de lesiones ateroscleróticas que el colestipol solo¹⁴⁴. En el estudio HATS se observó, además de una pequeña regresión de las placas coronarias medidas por angiografía con el tratamiento combinado de ácido nicotínico y estatinas comparado con placebo, una reducción del 90% del riesgo de eventos CV, aunque esta observación corresponde a un número de pacientes pequeño¹⁴⁵.

8.5.3 Estatinas y ácidos grasos n-3

El tratamiento combinado con ácidos grasos n-3 (4g/día) y simvastatina produjo una mayor reducción de las concentraciones de TG y un incremento pequeño pero significativo del cHDL respecto a la estatina sola¹⁴⁶. La adición de ácidos grasos n-3 a pravastatina y fenofibrato en combinación triple produjo una mayor reducción de las concentraciones de TG y de homocisteína en pacientes con dislipemia diabética. No se han descrito interacciones importantes entre los ácidos grasos n-3 y otros fármacos. En un estudio sobre el uso de EPA combinado con dosis bajas de pravastatina o simvastatina, comparado con estatinas solas, se observó una reducción de los eventos coronarios graves sin variaciones en la tasa de muerte súbita¹³⁶. Sin embargo, dado que estos efectos se produjeron sin cambios significativos en las concentraciones de TG, cLDL o cHDL y con sólo pequeñas disminuciones de los TG, cabe pensar que la reducción del riesgo CV producida por los EPA obedece a mecanismos no relacionados con la reducción del cLDL. En el análisis por subgrupos, esta combinación de tratamiento también redujo la incidencia de eventos CV en pacientes de alto riesgo con síndrome metabólico y, por lo tanto, con un patrón dislipémico de TG altos/cHDL bajo¹⁴⁷.

Las recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la HTG se encuentran en la tabla 16.

9. FÁRMACOS QUE AFECTAN A LAS LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD

Lipoproteínas de alta densidad y riesgo de enfermedad cardiovascular

Las cifras de cHDL bajas son un predictor poderoso, independiente e inverso, de riesgo de desarrollo prematuro de aterosclerosis y ECV¹¹. Además, la reducción del riesgo CV en relación con las concentraciones de cHDL es notablemente mayor en la franja de ~0,65 a 1,17 mmol/l (25-45 mg/dl) de cHDL¹⁴⁸. Una elevación $\geq 7,5\%$ en las concentraciones de cHDL junto con una reducción del cLDL al objetivo terapéutico de menos de 2,0 mmol/l (menos de ~80 mg/dl) fue el requisito mínimo para la regresión de la placa según los datos de un metaanálisis de cuatro estudios en los que se evaluaron los cambios de volumen del ateroma coronario mediante ultrasonografía intravascular¹⁴⁹.

Tabla 16

Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hipertrigliceridemia

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Referencias
En pacientes con alto riesgo (véase texto), reducir la hipertrigliceridemia mediante los siguientes fármacos:			
<i>Se recomiendan</i>			
Fibratos	I	B	127
<i>Se debe considerar</i>			
Ácido nicotínico	IIa	B	131
Ácido nicotínico + laropirant	IIa	C	—
Ácidos grasos n-3	IIa	B	135, 136
Estatina + ácido nicotínico ^c	IIa	A	142, 145
Estatina + fibrato	IIa	C	—
<i>Se puede considerar</i>			
Combinaciones de fármacos con ácidos grasos n-3 ^d	IIb	B	146

^aClase de recomendación. ^bNivel de evidencia. ^cEvidencia para tratamiento hipolipemiente adicional, comparado con monoterapia. ^dLa evidencia sobre prevención de las enfermedades cardiovasculares con la terapia combinada es escasa.

Las bajas concentraciones plasmáticas de cHDL son una característica de la diabetes mellitus tipo 2 y también de la dislipemia combinada o mixta, estados de insuficiencia renal y hepática y enfermedades autoinmunitarias. Además de un cHDL bajo, estas entidades se asocian a un grado moderado o alto de HTG. El metabolismo intravascular de las lipoproteínas ricas en TG (especialmente las VLDL) está íntimamente relacionado con el de las HDL. El aumento del cHDL inducido por tratamiento farmacológico puede llevar a una reducción beneficiosa del contenido de colesterol de las VLDL y LDL; en estos casos, el grado de reducción del cVLDL y cLDL depende en gran medida del mecanismo de acción específico del agente farmacológico y de la dosis empleada, así como del fenotipo lipídico basal. Asimismo, el incremento porcentual del cHDL tras el tratamiento farmacológico suele ser mayor en personas con valores basales más bajos¹⁵⁰.

Las opciones disponibles para el aumento de las concentraciones de cHDL son relativamente escasas. Mientras que las concentraciones de cHDL se pueden aumentar hasta ~10% mediante intervenciones en el estilo de vida, como la pérdida de peso, el ejercicio, el abandono del tabaco y el consumo moderado de alcohol, muchos pacientes necesitarán intervenciones farmacológicas si se establecen objetivos terapéuticos. Sin embargo, hasta la fecha no se dispone de evidencia directa de los beneficios del aumento de las concentraciones de cHDL en la prevención de las ECV. Esta cuestión se está evaluando en los estudios Dalcetrapib Outcomes (dal-OUTCOMES), HPS2-THRIVE (ácido nicotínico y estatinas), AIM-HIGH (ácido nicotínico en pacientes tratados con estatinas) y REVEAL (Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipidmodification).

9.1 Estatinas

Las estatinas producen elevaciones del cHDL moderadas. En un metaanálisis reciente de varios ensayos clínicos de intervención realizados en pacientes dislipémicos, se observó que el aumento del cHDL variaba con la dosis de las respectivas estatinas; dichos aumentos se limitaban a un 5-10%¹⁴⁶.

Como resultado de las importantes reducciones de las lipoproteínas aterogénicas ricas en apoB producidas por las estatinas, es difícil valorar el grado en que un menor efecto en las concentraciones de cHDL puede contribuir a la reducción total del riesgo CV en que concuerdan las observaciones de ensayos clínicos sobre estatinas. A pesar de este efecto y según los resultados del estudio TNT (Treatment to New

Targets), el aumento de riesgo CV asociado a valores bajos de cHDL sólo se corrige parcialmente mediante el tratamiento con estatinas¹⁵¹.

9.2 Fibratos

Los fibratos, como clase, difieren en su potencial para modular el perfil lipídico aterogénico mediante la reducción de las concentraciones de TG (hasta un 50%) y el aumento del cHDL (hasta un 10-15% en estudios a corto plazo). Sin embargo, el aumento de las concentraciones de HDL observado en ensayos clínicos a largo plazo ha sido mucho menor (<5%) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2^{127,141}; estas diferencias reflejan distintas afinidades de enlace con los PPAR, especialmente PPAR α ¹⁵².

9.3 Ácido nicotínico

El ácido nicotínico aumenta el cHDL mediante la reducción del catabolismo de las HDL y el aumento de la síntesis hepática de apoA1. Se considera que este efecto es el más relevante en cuanto a las funciones de las HDL¹¹².

La eficacia del ácido nicotínico en ensayos clínicos y sus interacciones farmacológicas se describen en el apartado 8.3.

9.4 Inhibidores de la proteína transportadora de ésteres de colesterol

Hasta la fecha, la estrategia farmacológica más eficaz para la elevación de las concentraciones de cHDL se basa en la inhibición directa de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) mediante pequeños inhibidores moleculares, que podrían inducir un aumento de las concentraciones de cHDL $\geq 100\%$ dependiendo de la dosis. De los tres inhibidores de la CETP desarrollados originalmente (torcetrapib, dalcetrapib y nacetrapi), el torcetrapib fue retirado por un exceso de mortalidad en el grupo asignado a este tratamiento en el estudio ILLUMINATE (Investigation of Lipid Levels Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events)¹⁵³.

Retrospectivamente, parece que los efectos perjudiciales del torcetrapib aparecieron fundamentalmente por toxicidad inesperada relacionada con la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). En la actualidad se están desarrollando el dalcetrapib y el anacetrapib. El Dal-OUTCOMES, un estudio de seguridad y resultados sobre el uso de dalcetrapib en pacientes con SCA, se ha iniciado recientemente y la fase III del estudio REVEAL sobre el uso de anacetrapib comenzará en 2011.

9.5 Perspectivas futuras

Nuevos avances en la búsqueda de agentes eficaces para la elevación de las concentraciones de cHDL y apoA1, y los consiguientes beneficios en relación con la aterosclerosis y a los eventos CV, se harán realidad en un futuro próximo. Entre ellos, el mayor interés se centra en los péptidos miméticos de la apoA1 que no sólo actúan sobre el eflujo de colesterol, sino que también tienen efectos antiinflamatorios.

En la tabla 17 se encuentran las recomendaciones para el tratamiento de las concentraciones de cHDL bajas.

En la tabla 18 se resume la eficacia de distintas combinaciones de fármacos en el manejo de las dislipemias mixtas.

10. MANEJO DE LAS DISLIPEMIAS EN DISTINTOS CONTEXTOS CLÍNICOS

10.1 Dislipemia familiar

Las concentraciones plasmáticas de lípidos están determinadas en gran medida por factores genéticos. En su forma más extrema, esto se manifiesta como HF. Se ha identificado una serie de trastornos lipídicos

Tabla 17

Recomendaciones para cuando se considere el tratamiento de bajas concentraciones de cHDL

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Referencias
Actualmente el ácido nicotínico es el fármaco más eficaz para elevar el cHDL y debe considerarse su administración	Ila	A	112
Las estatinas y los fibratos elevan de manera similar las concentraciones de cHDL y debe considerarse su administración	Iib	B	141, 151
La eficacia de los fibratos para aumentar el cHDL puede estar atenuada en personas con diabetes mellitus tipo 2	Iib	B	127, 141

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. ^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

monogénicos entre los que la HF es la forma más común y la que tiene más relación con la ECV. Frecuentemente, el patrón hereditario no indica que haya un trastorno de un solo gen (monogénico) que cause las alteraciones, sino que se debe a la herencia de más de una variante genética de las lipoproteínas que por sí sola podría tener un efecto menor, pero en combinación con otra u otras ejerce mayor influencia en el CT, los TG o el cHDL. Este patrón hereditario se denomina poligénico. Muy a menudo se observa que las concentraciones de cLDL y TG bajas y de cHDL altas se encuentran en varios miembros de una familia.

10.1.1 Hiperlipemia familiar combinada

La HFC es un tipo de dislipemia genética que tiene una prevalencia muy alta (1:100) y es causa importante de ECV prematura. La HFC se caracteriza por valores altos de cLDL, de TG o de 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 síndrome metabólico. 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 interindividual e intraindividual según las concentraciones de lípidos (TG, cLDL, cHDL y apoB). Por esta razón, no se suele establecer un diagnóstico adecuado en la práctica clínica; la combinación de unas concentraciones de apoB > 120 mg/dl + TG > 1,5 mmol/l (133 mg/dl) e historia familiar de ECV prematura permite identificar a individuos que probablemente tengan HFC¹⁵⁴. Actualmente se investiga sobre la identificación de marcadores genéticos que podrían facilitar el diagnóstico de esta frecuente dislipemia genética.

El concepto de HFC también tiene utilidad clínica en la estimación del riesgo CV, ya que indica la importancia de valorar la historia familiar a la hora de decidir la intensidad del tratamiento de la dislipemia y que las concentraciones elevadas de cLDL son más peligrosas en presencia de HTG. Se ha demostrado que el tratamiento con estatinas reduce el riesgo CV de manera similar en personas con y sin HTG. Dado que

Tabla 18

Resumen de la eficacia de las combinaciones de fármacos para el manejo de las dislipemias mixtas

En la dislipemia combinada, debe considerarse el aumento del cHDL y la reducción de los TG, además de la reducción del cLDL que se obtiene con estatinas. Por ello, puede considerarse la combinación de una estatina con ácido nicotínico, aunque los efectos secundarios (rubor) pueden afectar a la adherencia al tratamiento
Puede considerarse la combinación de estatinas y fibratos si se controla la presencia de miopatía, pero la combinación con gemfibrozilo debe evitarse
Si los TG no se controlan mediante el tratamiento con estatinas o fibratos, puede considerarse la administración de ácidos grasos n-3 para una reducción adicional de los TG; estas combinaciones son seguras y se toleran bien

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

el riesgo absoluto suele ser mayor en pacientes con HTG, estos podrían obtener mayores beneficios del tratamiento hipocolesterolemiante.

10.1.2 Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe) afecta a aproximadamente 1/500 habitantes descendientes de europeos. La HFHe es una enfermedad hereditaria y su penetración es prácticamente completa. Los individuos afectados por la enfermedad tienen típicamente concentraciones de cLDL 2 veces más altas que sus hermanos no afectados. Esto se debe a que su capacidad de catabolización del LDL circulante está disminuida. Generalmente esto se debe a una mutación del LDLR. En algunos casos, el síndrome de HFHe puede estar causado por mutaciones de otros genes distintos del LDLR, entre ellos, el de subilisina convertasa proproteína/Kexin 9 (PCSK9) y el de la apoB.

Clínicamente la HFHe puede reconocerse si se observan valores excesivamente altos de cLDL, entre 5 y 10 mmol/l (~200-400 mg/dl), en adultos. Las concentraciones de TG suelen ser normales, aunque pueden aparecer ligeramente elevadas, especialmente en obesos. El típico paciente con HFHe en apariencia no se corresponde con el típico paciente propenso a sufrir enfermedad coronaria. Los métodos de estimación de riesgo CV basados en ecuaciones multivariantes de riesgo no son suficientes para estimar el riesgo de los individuos con HF. Por otra parte, el riesgo asociado a la HFHe puede mejorarse de forma importante con el tratamiento precoz. Si no se los trata, la mayoría de los afectados de HFHe tendrán enfermedad coronaria sintomática alrededor de los 60 años de edad, y la mitad de los varones y el 15% de las mujeres habrán fallecido. Sin embargo, los pacientes que comienzan el tratamiento en unidades especializadas en el control de lípidos antes de tener ECV sintomática pueden tener una expectativa de vida normal si el manejo es adecuado¹⁵⁵. El informe del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) incluye una revisión exhaustiva de la literatura y los tratamientos para la HF¹⁵⁶.

Estrategia para la identificación de la hipercolesterolemia familiar heterocigótica

Historia familiar. Muchas veces se despierta la sospecha de HFHe en una familia cuando uno de sus miembros sufre un evento CV prematuro. En ocasiones, debido a que las mujeres tienen menos riesgo CV incluso en presencia de HFHe, un varón podría heredar HFHe de su madre y sufrir un evento CV antes de que ella tuviera síntomas de ECV. Obviamente, una historia familiar de ECV prematura es bastante frecuente en países con alta prevalencia de ECV por razones distintas de la HFHe. El diagnóstico de la HFHe basado en la historia familiar puede ser engañoso. Sin embargo, en caso de concentraciones elevadas de CT en presencia de ECV en un varón de menos de 50 años o en una mujer menor de 60, se recomienda el examen de otros miembros de la familia para determinar las concentraciones de CT.

Xantoma tendinoso. En caso de arco corneal o xantelasmas en una persona joven, se recomienda determinar las concentraciones de CT, aunque ninguno de los dos son específicos de HFHe. Sin embargo, el xantoma tendinoso permite un diagnóstico casi seguro de HFHe. Otras causas son la HF homocigótica (HFHo), la xantomatosis cerebrotendinosa y sitosterolemia, aunque estas entidades son muy raras. El lugar más frecuente donde se encuentra el xantoma tendinoso es los tendones extensores del dorso de la mano y el talón de Aquiles. Los criterios de la MedPed y de la OMS se han utilizado ampliamente para identificar el fenotipo de la HFHe (tabla 19)¹⁵⁷. Otros criterios utilizados son los holandeses¹⁵⁸ y los del registro Simon Broome¹⁵⁹. Las cifras de cLDL relacionadas con la edad, utilizadas en los criterios holandeses, son útiles en el diagnóstico pediátrico.

Cribado pediátrico. En la HFHe hay concentraciones elevadas de CT desde el nacimiento. Debido a que existen pocas causas para la eleva-

Tabla 19

Criterios diagnósticos para el diagnóstico clínico de la HFHe según la MedPed y la OMS¹⁵⁸

	Criterios	Puntuación
Historia familiar	Familiar de primer grado conocido con EC prematura ^a y/o familiar de primer grado con cLDL >percentil 95	1
	Familiar de primer grado con xantomas tendinosos y/o niños menores de 18 años con cLDL >percentil 95	2
Historia clínica	El paciente tiene EC prematura ^a	2
	El paciente tiene enfermedad vascular periférica/cerebral prematura	1
Exploración física	Xantomas tendinosos	6
	Arco corneal antes de los 45 años	4
cLDL	> 8,5 mmol/l (más de ~330 mg/dl)	8
	6,5-8,4 mmol/l (~250-329 mg/dl)	5
	5,0-6,4 mmol/l (~190-249 mg/dl)	3
	4,0-4,9 mmol/l (~155-189 mg/dl)	1
HF confirmada		> 8
HF probable		6-8
HF posible		3-5
Sin diagnóstico		< 3

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EC: enfermedad coronaria; HF: hipercolesterolemia familiar; HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigótica; OMS: Organización Mundial de la Salud. ^aEC prematura: varones de menos de 55 años, mujeres de menos de 60.

ción del colesterol en la infancia, el hallazgo de valores altos de cLDL implica un diagnóstico prácticamente seguro de HFHe. Es mejor evitar la determinación de las concentraciones de CT durante las primeras 6 semanas de vida, ya que las concentraciones altas de cHDL podrían enmascarar las concentraciones de cLDL típicos de la HFHe. Después de ese periodo, la determinación de las concentraciones de CT permite un diagnóstico seguro en los niños, a diferencia de los adultos. En la infancia, las concentraciones de CT aumentan hasta la fase de crecimiento acelerado antes de la pubertad, luego disminuyen hasta la fase final del crecimiento, cuando comienzan a aumentar hasta alcanzar las concentraciones de la edad adulta. Hay que señalar que los niños de familias en las que alguno de sus miembros está afectado de HFHe suelen seguir una dieta específica, por lo que en caso de duda es mejor actuar con precaución. En estos casos, el diagnóstico mediante el ADN es el más fiable.

Cribado familiar en cascada mediante el fenotipo. A escala nacional, el cribado del riesgo de ECV no suele comenzar antes de los 40-50 años de edad. Mediante el cribado familiar en cascada se obtiene la historia familiar completa de los pacientes con HFHe confirmada que son atendidos en una unidad especializada. Personal especializado de enfermería se encarga de elaborar la historia familiar, que incluye los datos de contacto de otros familiares, y planificar la determinación del perfil lipídico de otros miembros de la familia. El número de casos esperados es de un 50% de los familiares examinados, valor cercano al observado en la práctica clínica. El proceso puede repetirse cuando se detecta un nuevo caso (en cascada). Este sistema requiere que se establezca una red nacional de unidades de lípidos y que se alerte a médicos generales, cardiólogos, otros especialistas y personal de enfermería de su existencia y de la necesidad de referir a los pacientes en que se sospecha esta entidad.

Determinación del genotipo. La identificación de la mutación que causa la HFHe en pacientes individuales es menos compleja cuando

las mutaciones que esperamos encontrar no son muy numerosas. Naturalmente, una vez que se ha descubierto la mutación en una familia específica, el proceso de examen de otros miembros es más sencillo y menos costoso. La identificación de la mutación en otros miembros de la familia requiere la secuenciación de los LDLR, PCSK9 y apoB. Las unidades especializadas en lípidos y otros laboratorios pueden proporcionar este servicio.

Tratamiento. Es preciso tener siempre en cuenta que el manejo de la HFHe no implica únicamente intervenciones en el estilo de vida y tratamiento farmacológico hipolipemiante, sino también un seguimiento del paciente que garantice la identificación de enfermedades aterotrombóticas importantes. Para el manejo de la HFHe siempre es recomendable contar con la ayuda de una unidad especializada en lípidos. Asimismo son importantes los consejos sobre el estilo de vida, particularmente la dieta y evitar el consumo de tabaco.

El tratamiento farmacológico debe ser riguroso, pero se tomarán precauciones especiales en mujeres en edad fértil¹⁵⁵. No parece que haya razones para adoptar objetivos terapéuticos para el tratamiento del cLDL con estatinas diferentes de los establecidos para los pacientes con riesgo muy alto. Sin embargo, hay que recordar que, incluso a dosis máximas, no se puede esperar que se alcancen concentraciones <1,8 mmol/l (menos de ~70 mg/dl) en pacientes con valores muy altos de cLDL previos al tratamiento; el objetivo terapéutico será la reducción máxima del cLDL que se pueda obtener sin efectos secundarios. Para los pacientes que continúan con concentraciones demasiado elevadas de cLDL a pesar del tratamiento, se considerará la terapia combinada (como se ha visto antes).

En la tabla 20 se resumen las recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con HFHe.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica. La HFHo es una entidad rara entre las poblaciones europeas (~1/10⁶ nacimientos) excepto cuando se produce el efecto de un gen fundador o hay consanguinidad, que se encuentra, por ejemplo, en emigrantes asiáticos. Si ambos padres tienen HFHe, hay 1 posibilidad entre 4 de que sus descendientes sufran HFHo. Si los padres heterocigóticos no tienen relación sanguínea, muy probablemente no tendrán la misma mutación y sus descendientes con diagnóstico de HFHo serán, en términos estrictamente genéticos, heterocigóticos compuestos. Dejando esta cuestión aparte, la HFHo es siempre una enfermedad muy grave que, si no se trata, lleva típicamente a la muerte en la adolescencia o la juventud por isquemia miocárdica o estenosis aórtica. El peor pronóstico tiene lugar cuando ambas mutaciones producen el fracaso completo de la expresión de los LDLR, en lugar de una expresión insuficiente¹⁶⁰. El diagnóstico prenatal es factible. Cuando se planifique el embarazo, los padres de casos conocidos de HFHe deben examinar sus concentraciones de CT para excluir la posibilidad de que ellos también tengan HFHe.

Los niños afectados desarrollan xantoma tendinoso eruptivo y xantomasa subcutáneo amarillo, plano y tuberoso en glúteos, fosas antecubitales, rodillas y manos, típicamente entre los dedos. Debe iniciarse el tratamiento con estatinas y aféresis del LDL desde una edad temprana en unidades especializadas. Pueden administrarse inhibidores de la MTP e inhibidores de la síntesis de la apoB para lograr una mayor reducción del LDL. Frecuentemente es necesaria una CABG alrededor de los 20 años de edad. Si se realiza trasplante cardiaco, hay que considerar también la posibilidad de un trasplante hepático para mejorar la producción de LDLR.

10.1.3 Disbetalipoproteinemia familiar

La disbetalipoproteinemia familiar (síndrome de hiperlipoproteinemia tipo III; enfermedad de partículas remanentes) es rara y, generalmente, se hereda como un trastorno autosómico recesivo con penetración variable. Es rara en mujeres antes de la menopausia. En la mayoría de los casos hay homocigosis para la apoE2. La apoE2 es

Tabla 20

Recomendaciones para la detección y el tratamiento de pacientes con HFHe

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
La presencia de HF se sospecha en pacientes con ECV de edad <50 años (varones) o <60 años (mujeres), en personas con familiares con ECV prematura o con HF conocida en la familia	I	C
Se recomienda confirmar el diagnóstico mediante criterios clínicos o, si es posible, mediante análisis de ADN	I	C
Está indicado el examen de la familia cuando se diagnostica a un paciente con HFHe; si se dispone de los medios, es recomendable hacer un cribado en cascada	I	C
En la HFHe se recomienda la administración de estatinas a dosis altas y, cuando fuese necesario, en combinación con inhibidores de la absorción del colesterol y/o un sequestrador de ácidos biliares	I	C
Para los hijos de padres con HF se recomienda: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico lo antes posible • Educación para seguir una dieta apropiada • Tratamiento farmacológico al final de la infancia o en la adolescencia 	I	C
Los niños con HFHo necesitan cuidados médicos especiales desde el primer año de vida	I	C
Los objetivos del tratamiento son alcanzar los objetivos del grupo de alto riesgo (<2,5 mmol/l, menos de ~100 mg/dl), y en caso de ECV se aplicarán los objetivos del grupo de riesgo muy alto (<1,8 mmol/l, menos de ~70 mg/dl); si no se alcanzan los objetivos, debe considerarse la reducción máxima del cLDL mediante la administración de combinaciones de fármacos a dosis toleradas	IIa	C

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; HF: hipercolesterolemia familiar; HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigótica; HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigótica. ^aClase de recomendación. ^bNivel de evidencia.

importante para el aclaramiento hepático de partículas residuales de quilomicrones e IDL. La apoE2 se liga menos rápidamente que la apoE3 o la apoE4 a los receptores hepáticos. Por lo general, si no hay otras causas concomitantes de dislipemia, 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. Los pacientes sufren de xantomas tuberoeruptivos en los pliegues de la piel de manos y muñecas. El riesgo de ECV es muy alto y la aterosclerosis acelerada de las arterias femoral y tibial también tiene una prevalencia alta. Una prueba simple para determinar la posible disbetalipoproteinemia familiar consiste en medir el cociente apoB/CT. Si este es <0,15 (utilizando g/l para la apoB y mmol/l para el CT), el diagnóstico de disbetalipoproteinemia familiar es muy probable.

Generalmente, la detección de homocigosis de la apoE2 en un paciente dislipémico confirma el diagnóstico de manera fiable; esta prueba se realiza fácilmente en una unidad de lípidos. En pacientes mayores con xantomas similares a los típicos de la distalipoproteinemia familiar, debe buscarse una paraproteína para descartar la homocigosis de la apoE2.

El tratamiento de la disbetalipoproteinemia familiar debe administrarse en una unidad especializada. Muchos casos responden bien al tratamiento con fibratos y estatinas y su uso combinado es cada vez mayor.

10.1.4 Deficiencia familiar de lipoproteinlipasa

Un defecto profundo del catabolismo de quilomicrones y VLDL produce quilomicronemia y cifras de TG >15 mmol/l (~1.330 mg/dl). Esto ocurre en pacientes homocigóticos u homocigóticos compuestos para las mutaciones de la enzima de la lipoproteinlipasa (LPL). Un

defecto similar en el catabolismo de los TG puede estar causado por la deficiencia hereditaria de la apoC2. Las mutaciones del gen para otras apolipoproteínas (apoCIII y apoA5) o la interacción de proteínas son causas emergentes de hipertrigliceridemia grave.

La deficiencia familiar de LPL es una causa rara de HTG grave que puede causar trastornos pancreáticos graves.

10.1.5 Otros trastornos genéticos del metabolismo de las lipoproteínas (tabla 21)

En algunas ocasiones encontramos pacientes con concentraciones extremadamente bajas de cLDL o cHDL. La hipolipemia genética más común es la hipobetalipoproteinemia, generalmente hereditaria y causada por el truncamiento de la apoB. Las concentraciones séricas de cLDL se encuentran típicamente en 0,5-1,5 mmol/l (~20-60 mg/dl), aunque normalmente esto no tiene importancia clínica. Una deficiencia más profunda de la apoB ocurre en la abetalipoproteinemia asociada a estearrea y complicaciones neurológicas y otras que requieren atención médica especializada. La ausencia casi absoluta de cHDL ocurre en la enfermedad de Tangier (analfalipoproteinemia) y la deficiencia de la enzima lecitinaciltransferasa (LCAT) se asocia a valores muy bajos de cHDL. Ambas entidades se asocian a distintos síndromes clínicos y requieren atención especializada. En pacientes con deficiencia de CETP se encuentran concentraciones muy altas de cHDL. En su forma heterocigótica, se observan valores entre 2,0 y 2,4 mmol/l (~80-90 mg/dl), y de 5 mmol/l (~200 mg/dl) o más en su forma homocigótica. Estas concentraciones no se asocian con enfermedades.

10.2 Niños

La dieta es la estrategia fundamental para el tratamiento de las dislipemias en la infancia. Sólo en caso de HF debe considerarse el tratamiento farmacológico hipolipemiente. En otros casos de dislipemia pediátrica, la terapia debe estar centrada en la dieta y en el tratamiento de trastornos metabólicos subyacentes.

En caso de HFHe, el tratamiento con estatinas no está indicado hasta una edad comprendida entre los 10 y los 18 años. Usando mediciones carotídeas mediante ultrasonidos, se ha demostrado que el aumento del GIM carotídeo en niños afectados por HFHe, comparado con hermanos que no han heredado la enfermedad, se puede detectar desde los 10 años de edad y que dicho engrosamiento del GIM mejora con estatinas/aféresis¹⁶¹. La edad exacta para el comienzo del tratamiento con estatinas está sujeta a juicio médico. Generalmente el tratamiento antes de los 18 años está indicado en varones con una historia familiar especialmente adversa, pues se sabe que la edad en que los familiares de primer grado adquieren ECV está muy correlacionada.

Aunque no hay evidencia concluyente sobre daño fetal causado por el tratamiento con estatinas, se recomendará evitar el embarazo a mujeres que reciben dicho tratamiento. Cuando se planifique el embarazo, se suspenderá la administración de estatinas 3 meses antes de que se intente la concepción y no se restaurará hasta que el periodo de lactancia haya finalizado.

10.3 Mujeres

Entre los distintos estudios en que se ha evaluado el tratamiento hipolipemiente en la prevención primaria y secundaria de las ECV, pocos han incluido a mujeres (y en pequeño número), y los resultados normalmente no se han diferenciado por sexo¹⁶². No obstante, el reciente metaanálisis CTT¹⁵ indica que el beneficio total es similar para varones y mujeres.

Prevención primaria

La evidencia de los efectos protectores del tratamiento hipolipemiente en pacientes de alto riesgo sin ECV previa se ha demostrado

Tabla 21

Trastornos genéticos del metabolismo de las lipoproteínas

Trastorno	Prevalencia	Genes	Efecto en las lipoproteínas
HFHe	1 en 500	<i>LDLR</i> , <i>PCK9</i> , <i>APOB</i>	↑LDL
HFHo	1 en 10 ⁶	<i>LDLR</i>	↑↑LDL
HFC	1 en 100/200	<i>USFI</i> + genes modifi- cadores	↑LDL, ↑VLDL, ↑apoB
Disbetalipoproteinemia familiar	1 en 5.000	<i>APOE</i>	↑↑IDL y partículas residuales de quilomicrones (βVLDL)
Deficiencia familiar de lipoproteín lipasa	1 en 10 ⁶	<i>LPL</i> , <i>APOC2</i>	↑↑quilomicrones y VLDL
Enfermedad de Tangier (analfalipoproteinemia)	1 en 10 ⁶	<i>ABC-1</i>	↓↓HDL
Deficiencia familiar de LCAT (síndrome denominado «enfermedad del ojo de pez»)	1 en 10 ⁶	<i>LCAT</i>	↓HDL

HDL: lipoproteínas de alta densidad; HF: hipercolesterolemia familiar; HFC: hipercolesterolemia familiar combinada; HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigótica; HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigótica; IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; LCAT: lecitinaciltransferasa; LDL: lipoproteínas de baja densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

de manera concluyente en varones, pero es menos firme en cuanto a las mujeres. En dos metaanálisis se han evaluado los efectos del tratamiento hipolipemiente para la prevención primaria de eventos CV en mujeres con CT de normal a elevado, y no han encontrado efectos importantes en la tasa de eventos y mortalidad CV, a diferencia de entre los varones^{15,163}. En un metaanálisis más reciente, que incluyó a un numeroso subgrupo de mujeres del estudio JUPITER, se ha observado una reducción del 12% del riesgo relativo (RRR) de la mortalidad total con el uso de estatinas en personas de alto riesgo sin ECV establecida, sin diferencias entre varones y mujeres en cuanto a los efectos del tratamiento¹⁶. Por lo tanto, debe considerarse el uso de estatinas para la prevención primaria en mujeres con riesgo CV alto, aplicando las mismas indicaciones que en los varones.

Prevención secundaria

En cuanto a la prevención secundaria, se dispone de más datos de ensayos clínicos aleatorizados relativos a las mujeres. Los resultados de esos estudios muestran de manera coincidente una reducción significativa de los eventos CV en estas pacientes, aunque no ha podido demostrarse una reducción de las tasas de mortalidad total¹⁶⁴. En el metaanálisis realizado por Walsh et al¹⁶⁴, con una cohorte de 8.272 mujeres con ECV previa tratadas con estatinas, se demostró una reducción del 26% en la mortalidad CV, el 29% en el IM y el 20% en la tasa total de eventos CV. El metaanálisis CTT indica también que el beneficio total es similar en varones y mujeres¹⁵. Por lo tanto, la prevención secundaria de eventos CV en mujeres debe incluir sistemáticamente el tratamiento hipolipemiente a base de estatinas, con los mismos recomendaciones y objetivos terapéuticos que se aplican a los varones.

Fármacos hipolipemiantes distintos de las estatinas

El papel de otros tratamientos farmacológicos para la prevención primaria y secundaria de la ECV en las mujeres no está claramente establecido. Puede considerarse el uso de ácido nicotínico, ezetimiba o fibratos, solos o combinados con estatinas, dependiendo del tipo de

Tabla 22

Manejo de la dislipemia en las mujeres

Se recomienda el tratamiento con estatinas para la prevención primaria de la enfermedad coronaria en mujeres de alto riesgo¹⁶

El tratamiento con estatinas está recomendado para la prevención secundaria en mujeres con los mismos indicaciones y objetivos que en los varones^{15,164}

No debe administrarse tratamiento hipolipemiente cuando se planifique un embarazo, durante el embarazo o durante la lactancia

dislipemia y de los efectos secundarios, aunque no se dispone de evidencia concluyente sobre sus efectos cardioprotectores.

Tratamiento hormonal

Al parecer, los anticonceptivos orales de tercera generación (dosis bajas de estrógeno-progestina) que se utilizan actualmente no aumentan el riesgo de eventos coronarios adversos y pueden ser utilizados en mujeres con un perfil razonable de CT, tras la evaluación del perfil lipídico basal. Sin embargo, en mujeres con hipercolesterolemia (cLDL >4 mmol/l, más de ~160 mg/dl) o con múltiples factores de riesgo o con riesgo alto de eventos tromboticos, deben recomendarse métodos alternativos de anticoncepción¹⁶⁵. A pesar de sus efectos beneficiosos en el perfil lipídico, no se ha demostrado que la terapia de sustitución de estrógenos reduzca el riesgo CV, por lo que no se puede recomendar para la prevención CV en mujeres¹⁶⁶.

No se administrarán fármacos hipolipemiantes durante la gestación y la lactancia porque no se conoce con exactitud sus posibles efectos adversos.

En la tabla 22 se encuentran las medidas para el manejo de las dislipemias en mujeres.

10.4 Ancianos

El porcentaje de personas mayores en nuestra sociedad va en aumento. Más del 80% de los individuos que fallecen por ECV son mayores de 65 años. El consumo de tabaco, la hipertensión, la hiperlipemia y la diabetes mellitus son los factores de riesgo más importantes a cualquier edad, pero el riesgo absoluto aumenta exponencialmente con la edad avanzada.

La reducción del riesgo en los mayores de 65 años es esencial porque entre 2/3 y 3/4 sufren ECV clínica o enfermedad aterosclerótica subclínica. Alrededor del 25% de los varones y el 42% de las mujeres mayores de 65 años tienen cifras de CT >6 mmol/l (más de ~240 mg/dl). Según los datos publicados, las personas de edad avanzada constituyen un grupo de alto riesgo que podría beneficiarse de manera importante del tratamiento hipolipemiente para reducir la morbimortalidad CV¹⁵. Se dispone de escasa evidencia en relación con las personas mayores de 80-85 años; para ellos, el juicio médico debe guiar las decisiones terapéuticas.

Prevención primaria

La estrategia óptima es la prevención mantenida toda la vida con el objetivo de reducir la prevalencia total de las ECV en la población. Las medidas de prevención que afectan al estilo de vida incluyen evitar el consumo de tabaco, los hábitos alimentarios saludables, el ejercicio regular y evitar el exceso de peso. Las medidas de prevención primaria para los mayores no son diferentes de las recomendadas para la población más joven. De hecho, aunque no hay evidencia que confirme que el tratamiento hipolipemiente en personas mayores prolongue la vida de los pacientes sin ECV previa, dicho tratamiento reduce la morbilidad CV (ictus, IM) de los pacientes ancianos en prevención primaria¹⁶. El estudio PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) fue el primero en evaluar prospectivamente al paciente mayor. Se asignó aleatoriamente a pacientes de 70-82 años con factores de riesgo

de enfermedad vascular a tratamiento con pravastatina (40 mg/día) o placebo. Después de 3 años de seguimiento, la pravastatina redujo las concentraciones de cLDL en un 34%, los TG en un 13% y el riesgo de muerte CV, IM no mortal y ACV en un 15%. El tratamiento no redujo la mortalidad total o de mejorar los trastornos cognitivos²⁶. El metaanálisis CTT no mostró diferencias significativas en la RRR entre pacientes jóvenes y mayores¹⁵, al igual que un reciente metaanálisis sobre estudios de prevención primaria¹⁶.

Prevención secundaria

A pesar de incluir a un número bajo de participantes de edad avanzada, varios ensayos clínicos prospectivos han mostrado buenos resultados con el tratamiento hipolipemiente en personas mayores y ECV¹⁵. El estudio 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) mostró que la simvastatina redujo a los 5 años la mortalidad total en un 35% y la mortalidad CV en un 42% en ambos sexos y en individuos de 60 o más años¹⁸. El estudio CARE (Cholesterol and Recurrent Events) evaluó el efecto de la pravastatina en los eventos coronarios tras el IM, y se observó una reducción del 32% en los eventos coronarios, el 45% en la mortalidad coronaria y el 40% en el ictus; el número necesario de pacientes que hay que tratar (NNT) durante 5 años para los pacientes de edad avanzada fue 11 para prevenir un evento coronario grave y 22 para prevenir una muerte coronaria²⁰.

Los resultados de un registro sobre IM realizado en Suecia indican que el tratamiento con estatinas se asocia a una mortalidad coronaria menor en los pacientes mayores tras el IM, sin ningún incremento del riesgo de cáncer¹⁶⁷.

Efectos secundarios e interacciones

La cuestión de la seguridad y los efectos secundarios de las estatinas preocupa especialmente en los pacientes mayores debido a que estos suelen tener más comorbilidades, toman medicación múltiple y son más susceptibles a alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Las interacciones farmacológicas con las estatinas pueden ser un problema, fundamentalmente por su potencial para incrementar los efectos secundarios asociados a las estatinas, como la mialgia sin elevación de CK, la miopatía con elevación de CK y, la más rara pero grave, rhabdomiolisis con marcada elevación de la CK. La medicación debe iniciarse con una dosificación baja para evitar eventos adversos, y se aumenta gradualmente hasta conseguir la concentración óptima de cLDL a dosis adecuadas.

Adherencia al tratamiento

En individuos de edad avanzada, el tratamiento con estatinas suele ser menos frecuente y la adherencia al tratamiento, menor. Varios factores, como costes, efectos adversos y eventos CV que ocurren a pesar del tratamiento hipolipemiente, además de las dudas sobre los beneficios del tratamiento, podrían explicar la falta de adherencia. Una mejor comprensión del paciente sobre los riesgos CV, el régimen medicamentoso y los beneficios potenciales del cumplimiento del tratamiento con estatinas podría mejorar la adherencia al tratamiento.

En la tabla 23 se resumen las recomendaciones para el tratamiento de las dislipemias en los pacientes ancianos.

10.5 Síndrome metabólico y diabetes mellitus

El término síndrome metabólico se refiere a la tendencia a agruparse de ciertos factores de riesgo: obesidad central, concentraciones séricas altas de TG, concentraciones bajas de cHDL, intolerancia a la glucosa e hipertensión. Los sistemas de diagnóstico en los que se establecen dicotomías para estas variables y que requieren, por ejemplo, la identificación de tres de cinco variables para establecer el diagnóstico, podrían olvidar alguno de los factores de riesgo asociados; una

Tabla 23

Recomendaciones para el tratamiento de pacientes de edad avanzada

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Referencias
El tratamiento con estatinas está recomendado para pacientes mayores con enfermedad cardiovascular establecida, de la misma forma que para pacientes más jóvenes	I	B	15, 16
Dado que los pacientes mayores frecuentemente presentan comorbilidades y alteraciones farmacocinéticas, se recomienda instaurar el tratamiento hipolipemiente a dosis bajas y aumentar la dosis con precaución para alcanzar los objetivos lipídicos, que son similares a los de personas más jóvenes	I	C	—
Puede considerarse el tratamiento con estatinas en personas mayores sin enfermedad cardiovascular, especialmente en presencia de al menos un factor de riesgo cardiovascular además de la edad	IIb	B	20, 167

^aClase de recomendación. ^bNivel de evidencia.

estrategia práctica podría ser que, cuando se identifique un componente, se inicie la búsqueda sistemática del resto.

El síndrome metabólico permite identificar a personas con un riesgo CV más alto que la población general. Los datos de un reciente metaanálisis indican que las personas con síndrome metabólico tienen un riesgo CV 2 veces mayor y un riesgo de mortalidad por todas las causas 1,5 veces mayor¹⁶⁸. La cuestión de cómo identificar el riesgo adicional, además de los factores de riesgo tradicionales, es motivo de debate; incluso la definición de síndrome metabólico no está completamente establecida. La combinación de una excesiva circunferencia de cintura y valores altos de TG es un método simple y económico para identificar a personas con síndrome metabólico y riesgo CV alto en la estimación total de riesgo⁹⁵.

Dado que las ECV son la mayor causa de morbimortalidad en los diabéticos, los estudios epidemiológicos sobre la diabetes mellitus tipo 2 predicen un drástico incremento de ECV. La diabetes mellitus por sí sola es un factor independiente de riesgo CV y, además, se asocia a mayor riesgo CV, especialmente en mujeres. La hipertensión, la dislipemia y la obesidad abdominal coexisten frecuentemente con la diabetes mellitus tipo 2 y aumentan el riesgo CV, que es muy elevado en las personas con diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico¹⁶⁹. A pesar de los tratamientos modernos, la diabetes mellitus se asocia a un riesgo excesivo de mortalidad tras un SCA, lo cual indica el mal pronóstico de los pacientes con enfermedad coronaria y diabetes mellitus tipo 2¹⁷⁰ y la necesidad de un tratamiento agresivo.

Características específicas de la dislipemia en la diabetes mellitus resistente a insulina y la diabetes mellitus tipo 2

La dislipemia diabética consiste en una serie de alteraciones de los lípidos y las lipoproteínas cuyo metabolismo está interrelacionado. La HTG o las concentraciones bajas de cHDL o ambas están presentes en la mitad de las personas con diabetes mellitus tipo 2. El aumento de las concentraciones de partículas grandes de VLDL en la diabetes mellitus tipo 2 es el comienzo de una secuencia de eventos generadores de residuos aterogénicos, partículas pequeñas y densas de LDL y HDL¹⁷¹. Estas alteraciones no son aisladas, sino que guardan una estrecha relación metabólica entre ellas. En conjunto constituyen la tríada de lípidos aterogénicos, que también se caracteriza por el aumento de las concentraciones de apoB debido al aumento del número de partículas que contienen esta apolipoproteína. Hay que señalar que las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL), como 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

Tabla 24

Resumen de la dislipemia en relación con síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2

La dislipemia en el síndrome metabólico agrupa una serie de anomalías de las lipoproteínas que incluyen la elevación de las concentraciones de TG, tanto en ayunas como en el periodo posprandial, apoB y partículas de LDL pequeñas y densas y valores bajos de cHDL y apoA1
El colesterol distinto del cHDL y la apoB son buenos marcadores indirectos de TRL y partículas residuales y son un objetivo secundario del tratamiento. Es deseable alcanzar concentraciones de colesterol distinto del cHDL <3,3 mmol/l (menos de ~130 mg/dl) o de apoB <100 mg/dl
El aumento de la circunferencia de cintura y la elevación de los TG constituyen una herramienta sencilla para identificar a personas de alto riesgo con síndrome metabólico
La dislipemia aterogénica es uno de los más importantes factores de riesgo de ECV en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

apo: apolipoproteína; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; LDL: lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos; TRL: lipoproteínas ricas en triglicéridos.

diabética no se descubre mediante las determinaciones de lípidos utilizadas normalmente en la práctica clínica, ya que el cLDL permanece en títulos normales. La elevación de los TG y las concentraciones bajas de cHDL están presentes en, aproximadamente, la mitad de las personas con diabetes mellitus tipo 2¹⁷². Las características anormales del perfil lipídico preceden en unos años a la diabetes mellitus tipo 2 y son frecuentes en personas con obesidad central y síndrome metabólico, además de con diabetes mellitus tipo 2.

En la tabla 24 se resume el papel de la dislipemia en el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2.

Estrategias terapéuticas para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico

Las intervenciones sobre el estilo de vida para mejorar el perfil lipídico aterogénico son recomendables para todas las personas con diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico¹⁷³. Las recomendaciones sobre la dieta deben adaptarse a las necesidades individuales.

Si no se alcanzan los objetivos terapéuticos con las dosis máximas toleradas de estatinas, las combinaciones de fármacos pueden producir una reducción adicional del cLDL, pero la evidencia basada en ensayos clínicos es escasa.

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de menos de 40 años de edad, con corta duración del tratamiento, sin otros factores de riesgo ni complicaciones y con cLDL <2,5 mmol/l (<100 mg/dl) podrían no requerir tratamiento farmacológico hipolipemiente.

Evidencia sobre el tratamiento hipolipemiente

Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

Los resultados de ensayos clínicos específicos en personas con diabetes mellitus tipo 2 y de subgrupos de pacientes diabéticos de los grandes estudios sobre estatinas han demostrado coincidentemente los importantes beneficios del tratamiento con estatinas en la tasa de eventos CV en pacientes con diabetes mellitus tipo 2¹⁵. Según los resultados de un metaanálisis, el tratamiento con estatinas reduce la incidencia a 5 años de los eventos CV graves en un 20% por cada reducción de 1,0 mmol/l en las concentraciones de cLDL, independientemente de los títulos basales de cLDL u otras características basales¹⁵. El metaanálisis CTT indica, además, que las personas con diabetes mellitus tipo 2 se benefician del tratamiento hipocolesterolemante en la RRR de manera similar que los no diabéticos, pero como tienen un riesgo absoluto más elevado, el beneficio absoluto también es mayor, lo cual resulta en un NNT menor. En estudios reali-

zados recientemente, se ha observado que la incidencia de diabetes mellitus es mayor en pacientes tratados con estatinas¹⁰¹. Este hallazgo no debe influir negativamente en la indicación del tratamiento, ya que los beneficios totales en la reducción de los eventos CV siguen siendo importantes.

Triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

Datos recientes de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del estudio FIELD revelan que los tradicionales cocientes de lípidos (colesterol distinto del cHDL/cHDL, CT/cHDL) son predictores de riesgo CV tan importantes como el apoB/apoA1 y reflejan el impacto de las partículas aterogénicas y no aterogénicas en el riesgo CV⁴⁷. Los beneficios clínicos del tratamiento de la dislipemia aterogénica (TG altos y cHDL bajo) siguen siendo motivo de debate. En el estudio FIELD no se obtuvo una reducción significativa del objetivo primario relativo a los eventos CV (muerte CV o IM no mortal). Los eventos CV tuvieron una reducción significativa (11%). En un análisis *post-hoc* del estudio FIELD, con el tratamiento con fenofibratos se observó una reducción de los eventos CV de un 27% en los pacientes con TG elevados (>2,3 mmol/l o más de ~204 mg/dl) y una reducción del cHDL (NNT=23)¹⁷². El estudio ACCORD confirmó estos hallazgos: los pacientes con títulos de TG en el tercio superior ($\geq 2,3$ mmol/l, ≥ 204 mg/dl) y títulos de cHDL en el tercio inferior ($\leq 0,88$ mmol/l, ≤ 34 mg/dl), que representaban el 17% de todos los participantes, parecían beneficiarse de la adición de fenofibrato al tratamiento con simvastatina¹⁴¹.

En un análisis *post-hoc* de los pacientes con cHDL <1 mmol/l (menos de ~40 mg/dl) y TG >1,80 mmol/l (más de ~160 mg/dl) del estudio 4S, se demostró un riesgo relativo de eventos coronarios graves de 0,48 con simvastatina. El riesgo respectivo para la mortalidad total fue de 0,44¹⁷⁴. En concordancia con estos hallazgos, un metaanálisis de estudios sobre el uso de fibratos en la prevención de ECV, que incluyó a 11.590 personas con diabetes mellitus tipo 2, mostró que los fibratos reducen el riesgo de IM no mortal en un 21%, pero no tienen ningún efecto en el riesgo de mortalidad total ni en la mortalidad coronaria¹⁷⁵.

La idea de elevar las concentraciones de cHDL es atractiva partiendo de la fuerte relación que existe entre cHDL bajo y aumento del riesgo CV según estudios observacionales. Las herramientas de las que disponemos para elevar las concentraciones de cHDL son limitadas, y la primera opción son las intervenciones sobre el estilo de vida. Por el momento, el ácido nicotínico es la mejor estrategia farmacológica para elevar el cHDL, aunque también pueden utilizarse fibratos. Se han observado alteraciones del control glucémico con altas dosis de ácido nicotínico, pero a dosis más bajas y con el ajuste del tratamiento antidiabético, generalmente se puede mantener un control glucémico adecuado¹⁷⁶.

Diabetes mellitus tipo 1

La diabetes mellitus tipo 1 se asocia a un riesgo CV alto, especialmente en pacientes con microalbuminuria y enfermedad renal¹⁷⁷. Hay evidencia concluyente sobre la hipótesis de que la hiperglucemia acelera la aterosclerosis¹⁷⁷.

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, mientras que el cHDL se encuentra normalmente en la franja superior de los valores normales o un poco más 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, aumenta las tasas de partículas de VLDL. Sin embargo, la composición de las partículas de HDL y LDL podría sufrir cambios aterogénicos. En todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, en presencia de microalbuminuria y enfermedad renal, se recomienda la reducción de las concentraciones de cLDL (el 30% como mínimo) con estatinas como tratamiento de primera elec-

Tabla 25

Recomendaciones para el tratamiento de la dislipemia en la diabetes mellitus

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Referencias
En todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y en presencia de microalbuminuria y enfermedad renal, se recomienda reducir las concentraciones de cLDL (al menos un 30%) con estatinas como primera elección (o tratamiento combinado si fuera necesario), independientemente de los valores basales de cLDL	I	C	
En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y ECV o ERC y en pacientes sin ECV mayores de 40 años con uno o más factores de riesgo CV o marcadores de daño de órganos diana, el objetivo recomendado para el cLDL es <1,8 mmol/l (menos de ~70 mg/dl) y el objetivo secundario para el colesterol distinto del cHDL es <2,6 mmol/l (100 mg/dl) y para la apoB es <80 mg/dl	I	B	15, 16
En todas las personas con diabetes mellitus tipo 2, el cLDL <2,5 mmol/l (menos de ~100 mg/dl) es el objetivo primario. Los objetivos secundarios son un colesterol distinto del cHDL <3,3 mmol/l (130 mg/dl) y apoB <100 mg/dl	I	B	15, 16

apo: apolipoproteína; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica. ^aClase de recomendación. ^bNivel de evidencia.

ción (o tratamiento combinado, si fuera preciso), independientemente de los valores basales de cLDL.

Las recomendaciones para el tratamiento de las dislipemias en pacientes diabéticos se encuentran en la tabla 25.

10.6 Pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a una 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 manejo del riesgo, que incluye modificaciones en el estilo de vida, manejo de los factores de riesgo y el uso de fármacos cardioprotectores en algunos subgrupos de pacientes. Lo idóneo es que el manejo del riesgo esté coordinado por un programa multidisciplinario de rehabilitación cardiaca.

Manejo específico de los lípidos en el síndrome coronario agudo

Los datos de ensayos clínicos específicos^{23,30,35} y metaanálisis apoyan el uso sistemático del tratamiento precoz e intensivo con estatinas. Por lo tanto, recomendamos la instauración de tratamiento con estatinas a dosis altas en los primeros 1-4 días de hospitalización por el SCA índice; si se conocen las concentraciones de cLDL, la dosis debe intentar alcanzar un valor de cLDL <1,8 mmol/l (menos de ~70 mg/dl). Puede considerarse un tratamiento con estatinas menos intensivo en pacientes con mayor riesgo de efectos secundarios (p.ej., pacientes mayores, en presencia de afección hepática o renal o interacciones potenciales con tratamientos concomitantes necesarios). Los lípidos deben ser reevaluados a las 4-6 semanas del SCA para valorar si se han alcanzado los objetivos terapéuticos y otras cuestiones relativas a la seguridad; en ese momento puede ajustarse la dosis de estatinas.

El consumo de AGPI n-3, mediante la ingestión de pescado (azul) o la administración de un preparado farmacológico a base de éster etílico de ácidos grasos n-3 altamente purificado, ha demostrado una reducción de la mortalidad en los supervivientes de IM en un ensayo clínico¹⁷⁸; en otro ensayo no se ha observado tal reducción⁹². El análisis *post-hoc* del estudio GISSI-P (Gruppo Italiano per lo Studio della

Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Prevenzione) ha mostrado beneficios específicos con el uso de suplementos a base de AGPI n-3 altamente purificados en pacientes post-IM con disfunción ventricular izquierda, que tienen un riesgo de mortalidad aumentado. Sin embargo, estos beneficios no se pueden atribuir a su efecto antilipemiente, sino fundamentalmente a sus efectos antiarrítmicos.

Manejo de los lípidos en pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea

El pretratamiento corto con atorvastatina reduce la extensión del IM durante la ICP de pacientes con angina estable o SCA tratados por primera vez con estatinas. Más recientemente, el estudio ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty)¹⁷⁹ ha demostrado que la administración de una carga de atorvastatina de dosis alta reduce la frecuencia del IM periprocedimiento, incluso en pacientes que reciben indefinidamente tratamiento con estatinas para el manejo de la angina estable o el SCA de riesgo bajo-intermedio y van a ser sometidos a una ICP. Por ello, debe considerarse la administración de una carga de estatinas de dosis alta poco antes de la ICP, incluso en pacientes tratados indefinidamente con estatinas (clase IIb B)¹⁷⁹.

10.7 Insuficiencia cardíaca y valvulopatías

Prevención de episodios de insuficiencia cardíaca en pacientes con enfermedad coronaria

La aparición de insuficiencia cardíaca (IC) aumenta de 3-4 veces el riesgo de morbilidad respecto a los pacientes sin IC. El análisis conjunto de los resultados de múltiples ensayos clínicos indica que la reducción de las concentraciones de colesterol mediante tratamiento con estatinas reduce la tasa de episodios de IC en un 9-45% de los pacientes con ECV^{22,180}.

En cinco ensayos clínicos de referencia, se comparó el efecto de un régimen intensivo frente a otro de menor intensidad. Con la estrategia intensiva, el número de ingresos por IC se redujo en una media del 27% ($p < 0,0001$) en los pacientes con SCA agudo o estable sin IC previa. Estos resultados demuestran que la estrategia más intensiva con estatinas es más efectiva que un tratamiento de menor intensidad para la prevención de episodios de IC incidental^{23,26,181-183}. Sin embargo, no está probado que las estatinas puedan prevenir la IC en pacientes con miocardiopatía no isquémica.

Insuficiencia cardíaca crónica

Los pacientes con IC tienen concentraciones de CT y cLDL más bajas que los pacientes sin IC. A diferencia de estos, valores bajos de CT y cLDL se asocian a peor pronóstico en los pacientes con IC. Aunque en estudios observacionales no controlados se ha observado un efecto favorable del tratamiento con estatinas en la IC, este hallazgo no se ha confirmado en ensayos clínicos controlados. Los estudios observacionales pueden dar lugar a confusión; el tratamiento con estatinas no debe iniciarse en pacientes con IC moderada-grave (grado III-IV de la *New York Heart Association* [NYHA])^{36,39}. No obstante, no hay evidencia de efectos perjudiciales en pacientes tratados con estatinas tras la presentación de IC. Los resultados de los estudios CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure) y GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Effect of Rosuvastatin in Patients with Chronic Heart Failure) en pacientes con IC sintomática no demuestran ningún beneficio en la mortalidad CV, IM no mortal y ACV, a pesar de la importante reducción de las concentraciones de cLDL y hs-CRP^{36,39}.

En un estudio controlado se ha demostrado un efecto pequeño pero significativo del uso de AGPI n-3 en los objetivos primarios (muerte por cualquier hospitalización por IC)¹⁸⁴. Sin embargo, este

Tabla 26

Recomendaciones para el tratamiento de la dislipemia en insuficiencia cardíaca o valvulopatía

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Referencias
Puede considerarse la adición de ácidos grasos poliinsaturados n-3 (1 g/día) al tratamiento óptimo en pacientes con insuficiencia cardíaca (clasificación de la NYHA II-IV)	IIb	B	184
No está indicado el tratamiento hipolipemiente con estatinas en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (NYHA III-IV)	III	A	36, 39
No está indicado el tratamiento hipolipemiente en pacientes con valvulopatía sin enfermedad coronaria	III	B	38

^aClase de recomendación. ^bNivel de evidencia.

efecto sólo fue significativo tras el ajuste de las diferencias basales de los distintos grupos aleatorizados.

Valvulopatías

Hay asociación entre la estenosis aórtica y las concentraciones de cLDL y Lp(a), así como entre estenosis aórtica y aumento de riesgo de eventos y mortalidad CV. La evidencia disponible indica también relación entre colesterol y mayor riesgo de calcificación de las bioprótesis valvulares. En los primeros estudios observacionales no controlados, se observó un efecto beneficioso del tratamiento antilipemiente agresivo en la progresión de la estenosis aórtica. Sin embargo, este hallazgo no se ha confirmado en un reciente ensayo clínico controlado, a pesar de la reducción observada en la ECV³⁸.

En el estudio SEAS, 1.873 pacientes con estenosis aórtica asintomática de leve a moderada fueron asignados aleatoriamente a tratamiento combinado con simvastatina (40 mg) y ezetimiba (10 mg) o simvastatina (40 mg) sola. A pesar de una marcada reducción de las concentraciones de cLDL (61%), la progresión de la estenosis aórtica fue similar en ambos grupos de tratamiento³⁸. La tasa de eventos isquémicos se redujo en un 21%. En un pequeño estudio observacional se observó un efecto beneficioso del tratamiento con estatinas en pacientes con válvulas bioprotésicas¹⁸⁵.

En la tabla 26 se resumen las recomendaciones para el tratamiento de las dislipemias en la IC y valvulopatías.

10.8 Enfermedades autoinmunitarias

Las enfermedades autoinmunitarias, como artritis reumatoide, LES, psoriasis y síndrome antifosfolípido, se caracterizan por mayor frecuencia de aterosclerosis y, consecuentemente, mayor tasa de morbilidad CV que en la población general¹⁸⁶⁻¹⁸⁸.

Se cree que el sistema autoinmunitario está implicado en la patogenia de la aterosclerosis. Los componentes inflamatorios de la respuesta inmunitaria, así como elementos autoinmunitarios (p. ej., autoanticuerpos, autoantígenos y linfocitos autorreactivos), partici-

Tabla 27

Recomendaciones para el tratamiento de la dislipemia en enfermedades autoinmunitarias

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Hasta la fecha no existen indicaciones para el tratamiento hipolipemiente preventivo basadas únicamente en la presencia de enfermedades autoinmunitarias	III	C

^aClase de recomendación. ^bNivel de evidencia.

pan en este proceso. Estas enfermedades se caracterizan también por la presencia de vasculitis inflamatoria y disfunción endotelial.

En la tabla 27 se encuentran las recomendaciones para el tratamiento de las dislipemias en las enfermedades autoinmunitarias.

10.9 Enfermedad renal

La prevalencia de ERC, especialmente de grado leve o moderado, está aumentando rápidamente en todo el mundo. La disminución de la TFG está asociada a la ECV, independientemente de otros factores de riesgo¹⁸⁹. En una encuesta recientemente realizada en Europa, la tasa estandarizada de mortalidad CV fue de 38/1.000 personas año (IC 95%, 37,2-39,0), más alta entre los pacientes que comenzaban diálisis que en la población general¹⁹⁰.

Perfil lipoprotéico en la enfermedad renal crónica

El perfil lipídico presenta alteraciones cuantitativas y cualitativas que empeoran con la disminución de la TFG, que son más pronunciadas en personas con insuficiencia renal terminal (IRT). La dislipemia se caracteriza típicamente por la elevación de los TG y valores bajos de cHDL, mientras que los cambios en las concentraciones de CT y cLDL son menos marcados en la ERC en fase 1-2. La elevación de 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 distinto del cHDL y apoB aparecen 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 cual resulta en 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 presentan dislipemia mixta, con un perfil lipídico altamente aterogénico y cambios adversos en todas las lipoproteínas.

Evidencia sobre el manejo de lípidos en pacientes con enfermedad renal crónica

Los datos derivados de análisis *post-hoc* de estudios sobre estatinas proporcionan evidencia de los efectos beneficiosos del tratamiento con estatinas en los resultados CV de pacientes con ERC de grados 2 y 3. El estudio PPP (Pravastatin Pooling Project) incluyó a 19.737 pacientes y tuvo un seguimiento medio de 64 meses¹⁹¹. El beneficio fue mayor en personas con ERC y diabetes mellitus. También cabe destacar una reducción significativa del riesgo de muerte por todas las causas (riesgo relativo = 0,81; IC 95%, 0,73-0,89). En el estudio HPS (Heart Protection Study), la reducción del riesgo absoluto fue del 11% en un subgrupo de pacientes con ERC leve, comparado con el 5,4% de la cohorte total¹⁹².

Los resultados de los pacientes con ERC más avanzada (grado 4-5) y de pacientes en diálisis son menos claros. Dos estudios observacionales han comunicado beneficios con el uso de estatinas en pacientes en hemodiálisis. Sin embargo, en el estudio 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie)³¹, con una cohorte de 1.200 pacientes con diabetes mellitus y en hemodiálisis, la atorvastatina no tuvo efectos positivos en el objetivo primario para las ECV. Los resultados del estudio AURORA (A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events)⁴⁰, que incluyó a 2.776 pacientes en hemodiálisis, mostró que la rosuvastatina disminuye las concentraciones de cLDL como se esperaba, pero no tuvo efectos significativos en el objetivo CV compuesto. Estos resultados negativos ponen en tela de juicio los beneficios de las estatinas en estos pacientes de riesgo muy alto y malos resultados. El estudio SHARP publicó los resultados de ~9.500 pacientes de alto riesgo con ERC. La tasa de eventos ateroscleróticos graves

Tabla 28

Recomendaciones para el uso de fármacos hipolipemiantes en pacientes con ERC moderada o grave (fases 2-4, TFG 15-59 ml/min/1,73 m²)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Referencias
La ERC se reconoce como un equivalente de riesgo de enfermedad coronaria; en estos pacientes se recomienda la reducción del cLDL como objetivo primario de tratamiento	I	A	189, 190
La reducción del cLDL reduce también el riesgo CV en personas con ECR y se debe considerar	Ila	B	111, 193
Puede considerarse el uso de estatinas para ralentizar moderadamente la pérdida de función renal y como protección contra la IRT que requiere diálisis	Ila	C	—
Dado que las estatinas tienen efecto beneficioso en la proteinuria patológica (>300 mg/día), debe considerarse su administración en pacientes con ERC de fase 2-4	Ila	B	194
Debe considerarse el tratamiento con estatinas solas o combinadas en pacientes con ERC moderada o grave para alcanzar un cLDL <1,8 mmol/l (menos de ~70 mg/dl)	Ila	C	—

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ERC: enfermedad renal crónica; IRT: insuficiencia renal terminal; TFG: tasa de filtración glomerular.

^aClase de recomendación. ^bNivel de evidencia.

se redujo en un 17% (p=0,0022) y la de eventos vasculares graves en un 15,3% (p=0,0012) en pacientes tratados con ezetimiba y simvastatina, comparados con el grupo placebo¹¹¹. Hay que señalar que, aunque no había una heterogeneidad significativa entre los pacientes con y sin hemodiálisis, estos resultados se confirmaron también para el grupo placebo comparado con los pacientes en hemodiálisis.

Objetivos terapéuticos para pacientes con enfermedad renal crónica

La ERC se considera equivalente a riesgo CV. Por este motivo, la reducción de las concentraciones de cLDL es uno de los objetivos terapéuticos primarios. El colesterol distinto del cHDL debe ser el segundo objetivo en el manejo de la dislipemia mixta. El algoritmo de tratamiento debe basarse en la TFG. Los fármacos que se eliminan fundamentalmente por la ruta hepática son los preferidos (fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina y ezetimiba). Las estatinas metabolizadas mediante el CYP3A4 pueden producir efectos adversos por la interacción entre fármacos y deben administrarse con precaución.

En la tabla 28 se encuentran las recomendaciones para el tratamiento hipolipemiente en pacientes con ERC moderada o grave.

Manejo de los lípidos en la insuficiencia renal (grado 5, tasa de filtración glomerular <15 ml/min/1,73 m²)

Es indispensable que las estatinas con escasa excreción renal se administren a bajas dosis. Otra opción para reducir las concentraciones de TG es la prescripción de ácidos grasos n-3.

Seguridad del manejo de los lípidos en pacientes con enfermedad renal crónica

Generalmente los pacientes con ERC de grado 1-2 toleran bien las estatinas a dosis moderadas. Las cuestiones relativas a la seguridad y el ajuste de la dosis son más importantes en las fases avanzadas de la ERC (grado 3-5), debido a que los eventos adversos se asocian a la dosis y al aumento de las concentraciones del compuesto en la sangre. Las estatinas con una excreción renal mínima deben ser los fármacos de elección (atorvastatina, fluvastatina y pitavastatina).

La evidencia de que los fibratos aumentan la creatinina sérica y la homocisteína, ambos factores establecidos de riesgo CV, es cada vez mayor. Los efectos del fenofibrato son más pronunciados que los del gemfibrozilo. Dado que los fibratos no tienen efectos en la excreción urinaria de la creatinina, la TFG se ve afectada por el aumento de la creatinina y ello representa un problema en la práctica clínica. El fenofibrato tampoco es dializable y no debe ser administrado a pacientes con TFG <50 ml/min/1,73 m². Se recomienda una reducción de la dosis de gemfibrozilo a 600mg/día si la TFG es <60 ml/min/1,73 m², y se debe suspender el tratamiento si la TGF es <15 ml/min/1,73 m².

La reciente disponibilidad de compuestos farmacológicos a base de ácidos grasos n-3 ofrece una alternativa para la reducción de los TG en pacientes con dislipemia mixta.

10.10 Pacientes trasplantados

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

Las causas más comunes de la dislipemia en estos pacientes son diabetes mellitus, obesidad, síndrome metabólico y ERC.

Los regímenes inmunosupresores también tienen efectos adversos importantes en el metabolismo de los lípidos. El tratamiento con glucocorticoides produce un aumento de peso y exacerba la resistencia a la insulina, con un consiguiente aumento en las concentraciones de CT, VLDL y TG, además de 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 ligan los LDLR, lo cual resulta en un aclaramiento reducido de las lipoproteínas aterogénicas. Se ha observado un mayor impacto adverso en el perfil lipídico con el uso de ciclosporina respecto a tacrolimus. El sirolimus, un análogo estructural del tacrolimus, causa dislipemia en casi la mitad de los pacientes tratados con este fármaco. Los pacientes deben recibir consejos sobre un estilo de vida saludable, como se recomienda a pacientes con riesgo CV alto. El efecto que producen las estatinas en los lípidos es similar en los pacientes trasplantados y en la población general. Aunque los datos de estudios aleatorizados indican el potencial de las estatinas para mejorar los resultados de los pacientes sometidos a trasplante cardíaco¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ y trasplante renal¹⁹⁸, estos datos no son suficientes. En una reciente revisión sistemática se ha demostrado una fuerte tendencia a la reducción de eventos CV y mortalidad con el uso de estatinas en pacientes de trasplante renal¹⁹⁸.

Es preciso tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas, especialmente con el uso de ciclosporina, que se metaboliza mediante la CYP3A4 y puede aumentar la exposición sistémica a la estatina y el riesgo de miopatía. Fluvastatina, pravastatina, pitavastatina y rosuvastatina tienen menor potencial de interacción¹⁹⁷. El tacrolimus también se metaboliza mediante la CYP3A4, pero parece que su potencial para la interacción perjudicial es menor que el de la ciclosporina. Se debe evitar el uso de otros fármacos que influyan en la actividad de la CYP3A4, cuando sea posible, o utilizarlos con extrema precaución en pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina y estatinas.

Las estatinas son los fármacos de primera elección para el tratamiento hipolipemiente en pacientes trasplantados. Su administración debe iniciarse a dosis bajas, teniendo precaución durante el aumento gradual de la dosis y ante posibles interacciones entre fármacos. Se recomienda la iniciación de tratamiento con dosis bajas de pravastatina o fluvastatina en pacientes que están siendo tratados con ciclosporina.

Para los dislipémicos intolerantes a las estatinas, puede considerarse la administración de ezetimiba como alternativa para pacientes con concentraciones de cLDL altas¹⁹⁹ y ácido nicotínico para reducir las concentraciones de TG y elevar el cHDL. No disponemos de datos sobre los resultados de estos fármacos y, por lo tanto, deberán utilizarse como tratamiento de segunda línea. Se tomarán precauciones con el uso de fibratos, ya que pueden bajar las concentraciones de

Tabla 29

Recomendaciones para el tratamiento de la dislipemia en pacientes trasplantados

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Referencias
Las estrategias para el manejo del riesgo CV total son una prioridad en los pacientes trasplantados	I	C	—
Las estatinas deben considerarse como fármacos de primera línea en pacientes trasplantados. El tratamiento con estatinas se debe instaurar a dosis bajas y aumentarlas con cuidado y tomando precauciones ante posibles interacciones entre fármacos, especialmente en los pacientes en tratamiento con ciclosporina	IIa	B	197
En pacientes con intolerancia a las estatinas o con dislipemia significativa y riesgo residual alto pese a recibir las dosis máximas toleradas de estatinas, puede considerarse un tratamiento adicional o alternativo: ezetimiba para pacientes en los que el cLDL alto es la anomalía principal; fibratos o ácido nicotínico para los que la hipertrigliceridemia y/o el cHDL bajo son las anomalías principales	IIb	C	—

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

^bNivel de evidencia.

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 inmunosupresores, aunque este efecto se minimiza con la administración separada.

En la tabla 29 se resumen las recomendaciones para el tratamiento de las dislipemias en pacientes trasplantados.

10.11 Enfermedad arterial periférica

La EAP es una manifestación frecuente de la aterosclerosis y puede afectar a distintos lechos vasculares, como la región carotídea, la aorta, las arterias de extremidades inferiores y, más raramente, las arterias renal y mesentérica. Los pacientes con EAP tienen un riesgo elevado de eventos coronarios y la presencia de aterosclerosis vascular periférica es un factor independiente de riesgo de IM y muerte CV^{200,201}. 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 manejo de los pacientes con EAP no suele ser adecuado, comparado con el de pacientes con enfermedad coronaria²⁰⁰.

Enfermedad arterial oclusiva de extremidades inferiores

El tratamiento hipocolesterolemizante reduce el riesgo de eventos CV isquémicos, atenúa el empeoramiento de la claudicación y mejora la capacidad para caminar.

En lo que se refiere a eventos cardíacos, en una reciente revisión²⁰² sistemática de 18 estudios que incluían a más de 10.000 pacientes con cifras de colesterol normales-elevadas, se ha observado que el tratamiento hipolipemiente en pacientes con aterosclerosis de las extremidades inferiores se asocia a una reducción del 20% en las tasas de eventos CV y una reducción no significativa del 14% en la mortalidad por todas las causas.

Enfermedad arterial carotídea

Varios estudios han demostrado los efectos beneficiosos del tratamiento hipolipemiente en la progresión del GIM carotídeo y la preven-

ción de eventos CV. En un metaanálisis de 10 estudios que incluían a 3.443 pacientes²⁰³, se observó una reducción significativa en la progresión de la aterosclerosis carotídea en los pacientes tratados con estatinas comparadas con placebo, y en una reciente revisión sistemática también se observó una regresión significativa del GIM carotídeo después del tratamiento con estatinas²⁰⁴. En un metaanálisis de ensayos clínicos controlados que incluyeron a más de 90.000 pacientes, Amarenco et al comunicaron que el tratamiento con estatinas determina una reducción del 21% en la incidencia de todos los ACV en distintas poblaciones, con una fuerte correlación entre la reducción del cLDL y el GIM carotídeo, lo que indica una reducción del GIM carotídeo del 0,73% por año por cada disminución del 10% del cLDL²⁰⁵. Recientes estudios indican también que el ácido nicotínico contribuye adicionalmente al efecto protector de las estatinas¹³¹.

Sin embargo, no se han realizado estudios aleatorizados para valorar si los tratamientos hipolipemiantes reducen la incidencia de eventos CV en pacientes con aterosclerosis carotídea sin eventos CV previos.

Retinopatía aterosclerótica

Los cambios ateroscleróticos de las arterias retinianas tienen correlación con las concentraciones de CT, cLDL, TG y apoB y también con la enfermedad coronaria. Sin embargo, en ningún estudio se ha valorado si el tratamiento hipolipemiante reduce dichos cambios²⁰⁶.

Prevención secundaria en pacientes con aneurisma aórtico abdominal

Aunque el aneurisma aórtico abdominal es una entidad de riesgo equivalente, no existen estudios clínicos sobre la reducción del riesgo CV en pacientes afectados por esta entidad. En dos revisiones^{204,207} sistemáticas basadas fundamentalmente en estudios retrospectivos no aleatorizados, no se encontró evidencia concluyente sobre los efectos de las estatinas en la reducción de la morbilidad CV perioperatoria de estos pacientes. En un ensayo clínico controlado en el que se comparó el tratamiento con 20mg de atorvastatina frente a placebo, el objetivo compuesto de muerte cardiaca, IM, ACV y angina inestable se redujo significativamente en un grupo de 100pacientes referidos a cirugía vascular no cardiaca, incluida la cirugía de reparación de aneurisma aórtico abdominal¹²⁰⁸. En otro estudio controlado y a doble ciego con 497 pacientes referidos a cirugía vascular, el tratamiento perioperatorio con fluvastatina (80mg/día) se asoció a mejores resultados en las tasas de eventos cardiacos posoperatorios²⁰⁹. El tratamiento hipolipemiante nunca ha sido estudiado en pacientes con aterosclerosis renovascular. A pesar de ello, debe considerarse el tratamiento con estatinas en pacientes con enfermedad aórtica aterosclerótica.

Las recomendaciones para el tratamiento hipolipemiante en pacientes con EAP se encuentran en la tabla 30.

10.12 Accidente cerebrovascular

La etiología del ictus es heterogénea e incluye tromboembolia cardiaca (asociada frecuentemente con la fibrilación auricular), aterosclerosis y tromboembolia carotídea y aórtica proximal, enfermedad cerebrovascular de vasos pequeños y 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 eventos aterotrombóticos, como los ACV isquémicos y el accidente isquémico transitorio (AIT), está bien establecida, mientras que la asociación de la dislipemia con otros tipos de ACV no está clara.

Prevención primaria

El uso de tratamientos para la reducción del colesterol en adultos con riesgo alto de ECV debido al cLDL u otros factores de riesgo, como

Tabla 30

Recomendaciones para el uso de fármacos hipolipemiantes en pacientes con enfermedad arterial periférica

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Referencias
La enfermedad arterial periférica es una entidad de alto riesgo y el tratamiento hipolipemiante (fundamentalmente estatinas) está recomendado en estos pacientes	I	A	202
El tratamiento con estatinas está recomendado para reducir la progresión de la aterosclerosis carotídea	I	A	203, 204
El tratamiento con estatinas está recomendado para prevenir la progresión del aneurisma aórtico	I	C	—

^aClase de recomendación. ^bNivel de evidencia.

la hipertensión arterial, reduce el riesgo de ACV o AIT^{26,30,33,210,211}. Un tratamiento hipolipemiante más intensivo con estatinas se asocia a menor riesgo de ACV que con un tratamiento de menor intensidad²¹⁰.

La prevención primaria de los ACV contribuye a la indicación general de instauración de tratamiento con estatinas en todos los pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida y en pacientes con riesgo alto de sufrir ECV.

Debe considerarse el tratamiento con estatinas^{28,32,37} para la reducción del riesgo de ACV isquémicos y otros eventos CV, de acuerdo con las recomendaciones incluidas en la tabla 3. El papel de otras terapias hipolipemiantes para la prevención primaria de los ACV no está claramente establecido.

Prevención secundaria

Tras un ACV o un AIT³⁴, los pacientes están en riesgo no sólo de sufrir otro evento cerebrovascular recurrente, sino también de otros eventos CV graves, incluido el IM. El tratamiento con estatinas para la prevención secundaria reduce el riesgo de ACV, IM y muerte vascular. Sin embargo, la etiología del ACV puede influir en la respuesta al tratamiento con estatinas y los pacientes con evidencia de aterotrombosis como causa subyacente al evento cerebrovascular son los más beneficiados, mientras que los pacientes con ACV hemorrágico pueden no obtener beneficio alguno o incluso salir perjudicados por el tratamiento con estatinas, especialmente los pacientes sin evidencia de enfermedad aterosclerótica²¹⁰.

Un reciente metaanálisis indica que el ácido nicotínico solo o en combinación con estatinas ofrece beneficios adicionales en la prevención de los ACV¹³³.

Tabla 31

Recomendaciones para el uso de fármacos hipolipemiantes en la prevención primaria y secundaria de los accidentes cerebrovasculares

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Referencias
Se recomienda el tratamiento con estatinas para alcanzar los objetivos establecidos del tratamiento en pacientes con riesgo total alto	I	A	210, 211
Se recomienda el tratamiento con estatinas en pacientes con otras manifestaciones de enfermedad cardiovascular	I	A	210
Se recomienda el tratamiento con estatinas en pacientes con historia de accidente isquémico no cardioembólico o accidente isquémico transitorio	I	A	34, 210

^aClase de recomendación. ^bNivel de evidencia.

Tabla 32

Recomendaciones para el uso de fármacos hipolipemiantes en pacientes con VIH

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Debe considerarse el tratamiento hipolipemiante, fundamentalmente estatinas, en pacientes con VIH y dislipemia para alcanzar el objetivo de cLDL establecido para personas de alto riesgo	Ila	C

^aClase de recomendación. ^bNivel de evidencia. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

En la tabla 31 se encuentran las recomendaciones para el tratamiento hipolipemiante en la prevención primaria y secundaria de los ACV.

10.13 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. El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) produce un aumento del cLDL y los TG y el predominio de partículas de LDL pequeñas y densas, lo que duplica el riesgo de enfermedad coronaria en estos pacientes respecto a los VIH negativos²¹². Dado que el TARGA puede aumentar también la presión arterial y la resistencia a la insulina, el riesgo de enfermedad coronaria es aún mayor. Los inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la transcriptasa inversa tienen una influencia menor en el metabolismo de las lipoproteínas. El TARGA, incluidos los inhibidores de la proteasa, pueden acelerar la presentación de eventos coronarios en varones jóvenes, muy fumadores y con dislipemia.

Los cambios en la dieta y la actividad física regular, así como el cambio a otro TARGA, pueden tener un efecto favorable en la dislipemia, aunque la mayoría de los pacientes requieren tratamiento farmacológico adicional para alcanzar valores adecuados de lípidos. Existen motivos de preocupación en cuanto a la seguridad por las posibles interacciones entre fármacos hipolipemiantes y el TARGA. Sin embargo, no se ha observado toxicidad significativa y las estatinas son el tratamiento de primera elección para el cLDL, mientras que se pueden usar fibratos en caso de predominio de HTG²¹³. Los diferentes tipos de estatinas pueden tener interacciones diferentes con el TARGA; según la Sociedad Clínica Europea para el sida, la simvastatina está contraindicada en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral basado en inhibidores de la proteasa potenciados por ritonavir²¹⁴; la combinación de rosuvastatina con lopinavir/ritonavir debe utilizarse con precaución²¹⁵. Para los pacientes con intolerancia a las estatinas, la ezetimiba puede ser una opción²¹⁶. El uso de secuestradores de ácidos biliares no está recomendado, pues aumentan los TG y sus efectos en la absorción de los fármacos antirretrovirales no se han estudiado.

No se dispone de datos sobre los efectos de las estatinas, ezetimiba, ácido nicotínico o fibratos en los eventos CV en pacientes dislipémicos infectados por el VIH.

Las recomendaciones para el tratamiento hipolipemiante en pacientes infectados por el VIH se encuentran en la tabla 32.

11. DETERMINACIÓN DE LÍPIDOS Y ENZIMAS EN PACIENTES CON TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE

La evidencia sobre el tipo de pruebas que debe realizarse para la determinación de lípidos en pacientes con tratamiento es escasa. 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 al tratamiento puede valorarse 6-8 semanas tras la instauración del tratamiento o el incremento de la dosis de estatinas,

pero la respuesta a los fibratos y a los cambios en el estilo de vida puede llevar más tiempo. Como norma general, la determinación de seguimiento tiene lugar a los 6-12 meses, aunque el plazo suele ser arbitrario. Como mínimo debe determinarse el CT, pero las decisiones para el manejo del paciente probablemente serán más acertadas si se dispone de un perfil lipídico completo que incluya cHDL, TG y cLDL. En estudios epidemiológicos se ha observado que las determinaciones de colesterol distinto del cHDL y apoB tienen una correlación con los resultados ligeramente superior, pero no se dispone de datos sobre su uso en un contexto clínico cotidiano.

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 medicamentoso, con el consiguiente impacto positivo en la salud, como se ha observado en una serie de estudios²¹⁷. No está claro si las determinaciones son el único aspecto clave de este proceso o si intervienen otros como la educación del paciente, el contacto regular y la evaluación de la adherencia.

Evaluación de la seguridad en el seguimiento

Según las recomendaciones de agencias reguladoras y por cuestiones de seguridad, cuando se administren estatinas deben realizarse análisis de sangre que incluyan determinaciones basales de ALT y CK para identificar al escaso número de pacientes en que el tratamiento está contraindicado. Deben determinarse los títulos de CK en pacientes con riesgo alto de miopatía, como los pacientes mayores con comorbilidades, pacientes con síntomas musculares previos o pacientes que reciben tratamientos con posibles interacciones. Se recomienda el seguimiento a intervalos de 6 o 12 meses para determinar posibles efectos secundarios tóxicos, aunque no existe una base científica para ello. Una revisión²¹⁸ sistemática mostró que se desconoce la incidencia de hepatotoxicidad inducida por fármacos en pacientes con tratamiento hipolipemiante, con un número muy bajo de casos observados en estudios clínicos a gran escala. En revisiones²¹⁹ más recientes, los datos sobre la seguridad a largo plazo del tratamiento hipolipemiante son prometedores.

La determinación sistemática de CK no tiene valor predictivo para la rabdomiolisis, pues las concentraciones de CK pueden aumentar con el daño muscular o con el exceso de ejercicio. No obstante, debe determinarse inmediatamente la concentración de CK en pacientes, especialmente ancianos, que refieren dolor muscular y debilidad, y en caso de títulos >5 veces superiores al ULN, debe suspenderse el tratamiento. En pacientes en que las determinaciones de la función hepática sea 3 veces superior al ULN, hay que descartar la ingesta de alcohol o la enfermedad de hígado graso no alcohólico y monitorizar la función hepática. En caso de que las concentraciones continúen elevadas, debe suspenderse la administración de estatinas, que se podrán reinstaurar con precaución y con controles cuando las concentraciones vuelvan a la normalidad. Algunos datos indican que ciertas estatinas podrían estar asociadas a síntomas musculares (pero no a cambios de la CK) o a cambios en las enzimas hepáticas.

En la tabla 33 se resumen las recomendaciones para el seguimiento de los lípidos y las enzimas en pacientes en tratamiento hipolipemiante.

12. CÓMO MEJORAR LA ADHERENCIA A LOS CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA Y EL CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

No fumar, comer bien y mantenerse físicamente activo son los fundamentos de la cardiología preventiva. Este estilo de vida se logra más efectivamente mediante programas formales de prevención; estos programas son también los más apropiados para instaurar y regular la dosis de los tratamientos farmacológicos, alcanzar los objetivos del tratamiento y la adherencia a largo plazo, con todo lo cual se mejora la supervivencia libre de eventos²²⁰. En la práctica clínica habitual se

Tabla 33

Resumen de las recomendaciones para la determinación de lípidos y enzimas en pacientes en tratamiento hipolipemiente

Análisis de lípidos
<p><i>¿Con qué frecuencia deben analizarse los lípidos?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Antes de instaurar el tratamiento hipolipemiente, deben realizarse al menos dos determinaciones en un intervalo de 1-12 semanas, excepto cuando la entidad médica requiera tratamiento farmacológico inmediato, como el SCA
<p><i>¿Con qué frecuencia debe analizarse el colesterol o los lípidos tras la instauración del tratamiento hipolipemiente?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 (±4) semanas tras la instauración de tratamiento • 8 (±4) semanas tras los ajustes del tratamiento hasta que se alcancen valores en la franja objetivo
<p><i>¿Con qué frecuencia debe analizarse el colesterol o los lípidos una vez que el paciente ha alcanzado el objetivo o la concentración óptima de colesterol?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anualmente (excepto cuando haya problemas de adherencia al tratamiento u otra razón específica que recomiende revisiones más frecuentes)
Determinación de enzimas hepáticas y musculares
<p><i>¿Con qué frecuencia deben determinarse las enzimas hepáticas (ALT) de los pacientes en tratamiento hipolipemiente?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Antes de instaurar el tratamiento • 8 semanas tras la instauración del tratamiento o tras el aumento de la dosis • Posteriormente, una vez al año si las enzimas hepáticas son <3 veces el ULN
<p><i>¿Qué medidas tomar en caso de un incremento de las enzimas hepáticas de pacientes en tratamiento hipolipemiente?</i></p> <p>Si <3 veces el ULN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Continuar el tratamiento • Volver a revisar las enzimas hepáticas en 4-6 semanas <p>Si los valores se elevan a ≥3 veces el ULN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspender la administración de estatinas o reducir la dosis y volver a revisar en 4-6 semanas • Puede considerarse la reinstauración del tratamiento tomando precauciones una vez que los valores de ALT vuelvan a la normalidad
<p><i>¿Con qué frecuencia debe determinarse la CK de pacientes en tratamiento hipolipemiente?</i></p> <p>Antes del tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antes de la instauración del tratamiento • Si los valores basales de CK son >5 veces el ULN, no debe iniciarse el tratamiento; volver a revisar posteriormente <p>Seguimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No es necesario dar seguimiento sistemático a la concentración de CK • Revisar la concentración de CK si el paciente sufre mialgia <p>Estar más alerta sobre miopatías y elevación de la CK en pacientes con riesgo como: personas mayores, tratamiento concomitante que pueda interferir, medicación múltiple y enfermedad hepática o renal</p>
<p><i>¿Qué medidas tomar en caso de un incremento de la CK de pacientes en tratamiento hipolipemiente?</i></p> <p>Si >5 veces el ULN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspender el tratamiento, revisar la función renal y determinar la CK cada 2 semanas • Considerar la posibilidad de un incremento transitorio de la CK por otras causas, como el esfuerzo muscular • Considerar otras causas secundarias para la miopatía si la CK continúa elevada <p>Si ≤5 veces el ULN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si no hay síntomas musculares, mantener el tratamiento con estatinas (alertar al paciente para que comunique la presentación de síntomas; considerar revisiones posteriores de la CK) • En caso de síntomas musculares, determinar regularmente los síntomas y las concentraciones de CK

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

prescriben las dosis más bajas de estatinas y en muchas ocasiones no se aumenta la dosis para alcanzar los objetivos terapéuticos. Además, la adherencia a largo plazo no es buena, ya que un tercio de los pacientes o más interrumpen el tratamiento con estatinas durante el primer año. La inadecuada regulación de la dosis de estatinas y la falta de adherencia al tratamiento son las razones fundamentales de que más

Tabla 34

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

Establezca una buena relación con el paciente
Asegúrese de que el paciente comprenda los efectos del estilo de vida en la enfermedad cardiovascular para que se comprometa a cambiar su comportamiento
Identifique posibles impedimentos para el cambio
Diseñe con el paciente un plan para el cambio de estilo de vida que sea realista y estimulante
Respalde los esfuerzos del paciente por cambiar
Solicite la ayuda de otros especialistas siempre que sea necesario y posible
Organice un plan de consultas de seguimiento

Tabla 35

Propuestas para mejorar el cumplimiento del tratamiento con múltiples fármacos

Cuando sea posible, simplifique el régimen medicamentoso reduciendo las dosis diarias y la medicación concomitante
Seleccione alternativas más económicas
Proporcione instrucciones escritas y verbales claras
Mantenga un diálogo con el paciente sobre la adherencia al tratamiento
Diseñe un régimen medicamentoso adecuado al estilo de vida y a las necesidades del paciente
Implique al paciente en su propio tratamiento
Utilice estrategias de conducta (recordatorios, sugerencias, automonitorización, retroalimentación, refuerzo)

de la mitad de todos los pacientes coronarios y 4/5 pacientes de alto riesgo no alcanzan los objetivos terapéuticos para los lípidos y, como consecuencia, no obtienen los máximos beneficios de estas estrategias preventivas²²¹.

Por lo tanto, los objetivos en la práctica clínica son la iniciación del tratamiento en pacientes vasculares y pacientes con alto riesgo de ECV, el aumento de la dosis hasta alcanzar las concentraciones adecuadas de lípidos, siempre que sea posible, y conseguir la adherencia al tratamiento.

La mayoría de los problemas relacionados con la adherencia a un estilo de vida saludable son similares a los relacionados con el cumplimiento del tratamiento hipolipemiente. Dos de los factores más importantes que afectan a la inadecuada adherencia al tratamiento son, sin lugar a dudas, la naturaleza asintomática y crónica de la enfermedad. Otros factores determinantes podrían ser:

- Factores demográficos, como la edad y la educación.
- El conocimiento del paciente y su percepción de la dislipemia.
- La forma en que el profesional médico administra el tratamiento.
- Las relaciones entre el paciente y los profesionales de la salud.
- Aspectos relativos a los sistemas sanitarios.
- Regímenes medicamentosos crónicos y complejos.

Un estatus socioeconómico bajo, el analfabetismo y el desempleo son factores importantes de riesgo de una mala adherencia. Otros factores relacionados con el paciente son el conocimiento y la aceptación de la enfermedad, la percepción de los riesgos para la salud que la enfermedad comporta, la conciencia sobre los costes y los beneficios del tratamiento y la participación activa en el seguimiento y la toma de decisiones en relación con el manejo de la enfermedad²²².

La tabla 34 incluye algunas propuestas que podrían ser útiles para mejorar la adherencia del paciente a los cambios en el estilo de vida.

La responsabilidad sobre la adherencia debe ser compartida entre el profesional médico, el paciente y el sistema de salud. Por lo tanto, las buenas relaciones entre los profesionales médicos y el paciente son imperativas para una buena adherencia. Una actitud empática y

positiva y la asistencia, la accesibilidad y las buenas dotes de comunicación e interacción son algunos de los atributos más importantes de los profesionales de la salud y, además, son determinantes para una buena adherencia del paciente²²³.

Los aspectos relativos al sistema de salud tienen también un papel importante en la promoción de la adherencia. En la mayoría de los países con ingresos bajos, el suministro de medicamentos es limitado y a menudo el paciente tiene que pagar por ellos. Las estrategias para mejorar el acceso a los fármacos, como una financiación sostenible, precios asequibles y un suministro garantizado, tienen un impacto importante en la adherencia del paciente. Algunos de los aspectos determinantes de la adherencia al tratamiento hipolipemiente se relacionan con el tratamiento en sí; entre ellos se incluye la tolerancia al fármaco, la complejidad del régimen medicamentoso, el coste de los fármacos y la duración del tratamiento. En la tabla 35 se encuentran algunas propuestas para mejorar el cumplimiento del tratamiento con múltiples fármacos.

La complejidad del régimen medicamentoso, por ejemplo, es uno de los factores relacionados con el tratamiento que se ha identificado como una de las posibles causas de mala adherencia. La frecuencia de las dosis, el número de medicamentos y los cambios en la medicación son algunos de los factores que contribuyen a la complejidad del régimen y han sido investigados en numerosos estudios observacionales. Un número de dosis diarias menor, las monoterapias y menos cambios en la medicación se han asociado a una mejor adherencia.

Hasta que dispongamos de un mayor conocimiento, deberemos adoptar múltiples medidas para asistir al paciente en el cumplimiento del tratamiento farmacológico hipolipemiente. Los profesionales de la salud deben ser conscientes de las bajas tasas de adherencia entre los pacientes con dislipemia. Además deben recibir formación sobre cómo aconsejar mejor a los pacientes, de manera constructiva y sin

juzgar al paciente, con el objetivo fundamental de ayudarle a mejorar la adherencia al plan de tratamiento.

Los pacientes tienen que comprender la importancia de mantener el control lipídico durante el día y utilizar los fármacos racionalmente. Además, necesitan saber cómo actuar en caso de omitir una dosis, cómo identificar los eventos adversos y cómo actuar en caso de que ocurran.

Muchas de las intervenciones (como la educación en autocuidado, programas de manejo de farmacia, protocolos de intervención de enfermería, farmacia y otros profesionales no médicos, consejos, intervenciones en la conducta, seguimiento y recordatorios) han demostrado su eficacia en mejorar significativamente las tasas de adherencia²²⁴, aunque por lo general se han utilizado de forma independiente. Previsiblemente, una estrategia basada en un único factor tendrá poco impacto en caso de que haya interacción entre los distintos factores que determinan la adherencia y estos se potencien mutuamente, como cabe esperar.

Se ha observado que las estrategias más efectivas son las que actúan a distintos niveles, es decir, sobre más de un factor con más de una intervención. Varios programas han obtenido buenos resultados mediante el uso de estrategias de equipo multinivel. De hecho, la evidencia disponible respalda el uso de equipos de salud innovadores y modificados, en lugar de la práctica tradicional e independiente del médico y de sistemas mínimamente estructurados²²¹.

La mayor parte de las declaraciones incluidas en esta guía están avaladas por la evidencia publicada. En la siguiente lista abreviada de referencias solo se ha recogido una pequeña parte de las publicaciones en que se apoya el texto. La lista completa de referencias se encuentra disponible en la página web de la ESC (www.escardio.org/guidelines).

El texto CME «Guías de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias» está acreditado por el *European Board for Accreditation in Cardiology* (EBAC). La EBAC trabaja de acuerdo con los estándares de calidad del *European Accreditation Council for Continuing Medical Education* (EACCME), institución dependiente de la *European Union of Medical Specialists* (UEMS). En cumplimiento con las guías EBAC/EACCME, todos los autores participantes en este programa han declarado sus potenciales conflictos de intereses que pudieran afectar a este documento. El Comité Organizador es responsable de asegurar que todos los potenciales conflictos de intereses relevantes al programa sean declarados a los participantes antes de iniciar las actividades CME.

Las preguntas sobre CME para este artículo están disponibles en *European Heart Journal* (http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oupcmc_node;ehj) y en la página web de la Sociedad Europea de Cardiología (<http://www.escardio.org/guidelines>).

13. BIBLIOGRAFÍA

- Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. European cardiovascular disease statistics, 2008 ed. European Heart Network 2008.
- Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology European Atherosclerosis Society European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994;110:121–61.
- Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. 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.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Cats VM, Orth-Gomer K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:S1–S78.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapp M, Perk J, Priori SG, Pyörälä K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen L, Mancia G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgözoğlu L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(Suppl 2):S1–S113.
- 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.
- 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.
- Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham I. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.
- 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.
- Cooney M, Dudina A, Bacquer DD, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, Menotti A, Backer GD, 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.
- Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I M. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;206:611–6.
- 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.
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28: 1598–660.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with

- persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909-45.
15. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
 16. Brugts JJ, 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.
 17. 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.
 18. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
 19. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
 20. 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.
 21. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Krueyer 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.
 22. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic 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.
 23. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
 24. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, Branzi A, Bertolami MC, Jackson G, Strauss B, Meier B; Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:3215-22.
 25. 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.
 26. 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; PROSPER Study Group. PROSpective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
 27. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, Grönhagen-Riska K, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambühl P, Olsson AG, Hartmann A, Solbu DO, Pedersen TR; Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024-31.
 28. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators. 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.
 29. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364: 685-96.
 30. 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, Pfeiffer MA, Califf RM, Braunwald E; A to Z Investigators. 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.
 31. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48.
 32. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. 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.
 33. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
 34. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silllesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
 35. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. 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.
 36. 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, Kamenský 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; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-61.
 37. 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; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
 38. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolff C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359: 1343-56.
 39. 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.
 40. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevalier 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, Todorov V, Wiecek A, Wu' thrich RP, Gottlow M, Johnson E, Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-407.
 41. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;1:CD00481642.
 42. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993-2000.
 43. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2008;118:2047-56.
 44. 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.
 45. 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.
 46. Charlton-Menys 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.
 47. Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, Sullivan DR, Mann K, Simes J, Best JD, Hamwood S, Keech AC on behalf of the FIELD Study Investigators. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010;53:1846-55.
 48. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, Furberg CD. Meta-analysis of LDL-C, non-HDL-C and apo B as markers of cardiovascular risk. *Circulation* (in press).
 49. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302:412-23.
 50. 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.
 51. Nordestgaard BG, Chapman J, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovane PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Tybjaerg-Hansen A, for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844-53.
 52. Jun M, Foote C, Lu J, 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.
 53. Holme I, Cater NB, Faergeman O, Kastelein JJP, Olsson AG, Tikkanen MJ, Larsen ML, Lindahl C, Pedersen T. 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.
 54. Packard CJ. Small dense low-density lipoprotein and its role as an independent predictor of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:412-7.

55. 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.
56. Drenos F, Whittaker JC, Humphries SE. The use of meta-analysis risk estimates for candidate genes in combination to predict coronary heart disease risk. *Ann Hum Genet* 2007;71:611-9.
57. Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;337:a1095.
58. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, de Lemos JA, Blazing MA, McCabe CH, Califf RM, Braunwald E. Effect of intensive lipid-lowering therapy on mortality after acute coronary syndrome (a patient-level analysis of the Aggrastat to Zocor and Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 trials). *Am J Cardiol* 2007;100: 1047-51.
59. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Reduction in C-reactive protein and LDL-cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373:1175-82.
60. Hu F, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002;288:2569-78.
61. Grundy SM. Lipids, nutrition and coronary heart disease. En: Fuster V, Ross R, Topol EJ, editores. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Filadelfia: Lippincott-Raven; 1996.
62. 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 diseases. *Arch Intern Med* 2009;169:659-69.
63. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, 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.
64. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:S5-S21.
65. Brown L, Rosner B, Willet W, Sacks SM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30-42.
66. Keys A. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1984; 40:351-9.
67. 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: doi:10.3402/fnr.v52io.1811.
68. 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.
69. 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.
70. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD003817.
71. Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, French B, Morris PB, Rader DJ. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:830-9.
72. Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, Morgan JM, Capuzzi DM, Li S; Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group. 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.
73. Berthold HK, Unverdorben S, Degenhardt R, Bulitta M, Gouni-Berthold I. Effect of policosanol on lipid levels among patients with hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2262-9.
74. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer 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.
75. Bantle JP, Raatz SK, Thomas W, Georgopoulos A. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1128-34.
76. 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.
77. 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.
78. 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;166:285-293.
79. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65(5 Suppl):S1645-S54.
80. Beulens JW, Rimm E, Ascherio A, Spiegelman D, Hendriks HFJ, Mukamal KJ. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease among men with hypertension. *Ann Intern Med* 2007;146:10-9.
81. Rabkin SW. Effect of cigarette smoking cessation on risk factors for coronary atherosclerosis. A control clinical trial. *Atherosclerosis* 1984;53:173-84.
82. Ordovas JM. Genetic influences on blood lipids and cardiovascular disease risk: tools for primary prevention. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1509S-17S.
83. NCEP Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
84. Mattar M, Obeid O. Fish oil and the management of hypertriglyceridemia. *Nutr Health* 2009;20:41-9.
85. 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;73:560-66.
86. Mooradian AD, Haas MJ, Wong NC. The effect of select nutrients on serum high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels. *Endocr Rev* 2006;27:2-16.
87. Kelly S, Frost G, Whittaker V, Summerbell C. Low glycaemic index diets for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD004467.
88. PASSCLAIM. Process for the assessment of scientific support for claims on foods: consensus on criteria. *Eur J Nutr* 2005;44:1/5-1/30.
89. 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.
90. Dewell A, Hollenbeck PL, Hollenbeck CB. 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.
91. Rideout TC, Harding SV, Jones PJ, Fan MZ. Guar gum and similar soluble fibers in the regulation of cholesterol metabolism: current understandings and future research priorities. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:1023-33.
92. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM for the Alpha Omega Trial Group. n-3 Fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 363:2015-26.
93. Mas R, Castano G, Illinait J, Fernández L, Fernández J, Alemán C, Pontigas V, Lescay M. Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:439-47.
94. Reiner Z, Tedeschi-Reiner E, Romić Z. Effects of rice policosanol on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolaemic patients. *Clin Drug Investig* 2005;25:701-7.
95. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Doanto KA, Fruchart J-C, James PT, Loria CM, Smith SC. 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.
96. Swain JF, McCarron PB, Hamilton EF, Sacks FM, Appel LJ. Characteristics of the diet patterns tested in the optimal macronutrient intake trial to prevent heart disease (OmniHeart): options for a heart-healthy diet. *J Am Diet Assoc* 2008; 108:257-65.
97. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, Kuller LH, LaCroix AZ, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Margolis KL, Mysiw JK, Ockene JK, Parker LM, Perri MG, Phillips L, Prentice RL, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GE, Schatz IJ, Snetelaar LG, Stevens VJ, Tinker LF, Trevisan M, Vitamins MZ, Anderson GL, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Gass M, Granek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Hubbell FA, Johnson KC, Kotchen JM. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:655-66.
98. 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.
99. 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, Marrocco 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, Zamboni A. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18: S1-S16.
100. Catapano AL. Perspectives on low-density-lipoprotein cholesterol goal achievement. *Curr Med Res Opin* 2009;25:431-47.
101. 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 randomized statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
102. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population-based cohort study using the QResearch database. *BMJ* 2010;340:c2197.
103. Garcia-Rodriguez LA, Massó-González EL, Wallander MA, Johansson S. The safety of rosuvastatin in comparison with other statins in over 100,000 statin users in UK primary care. *Pharmacoeconomol Drug Saf* 2008;17:943-52.
104. 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.
105. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:89-94.

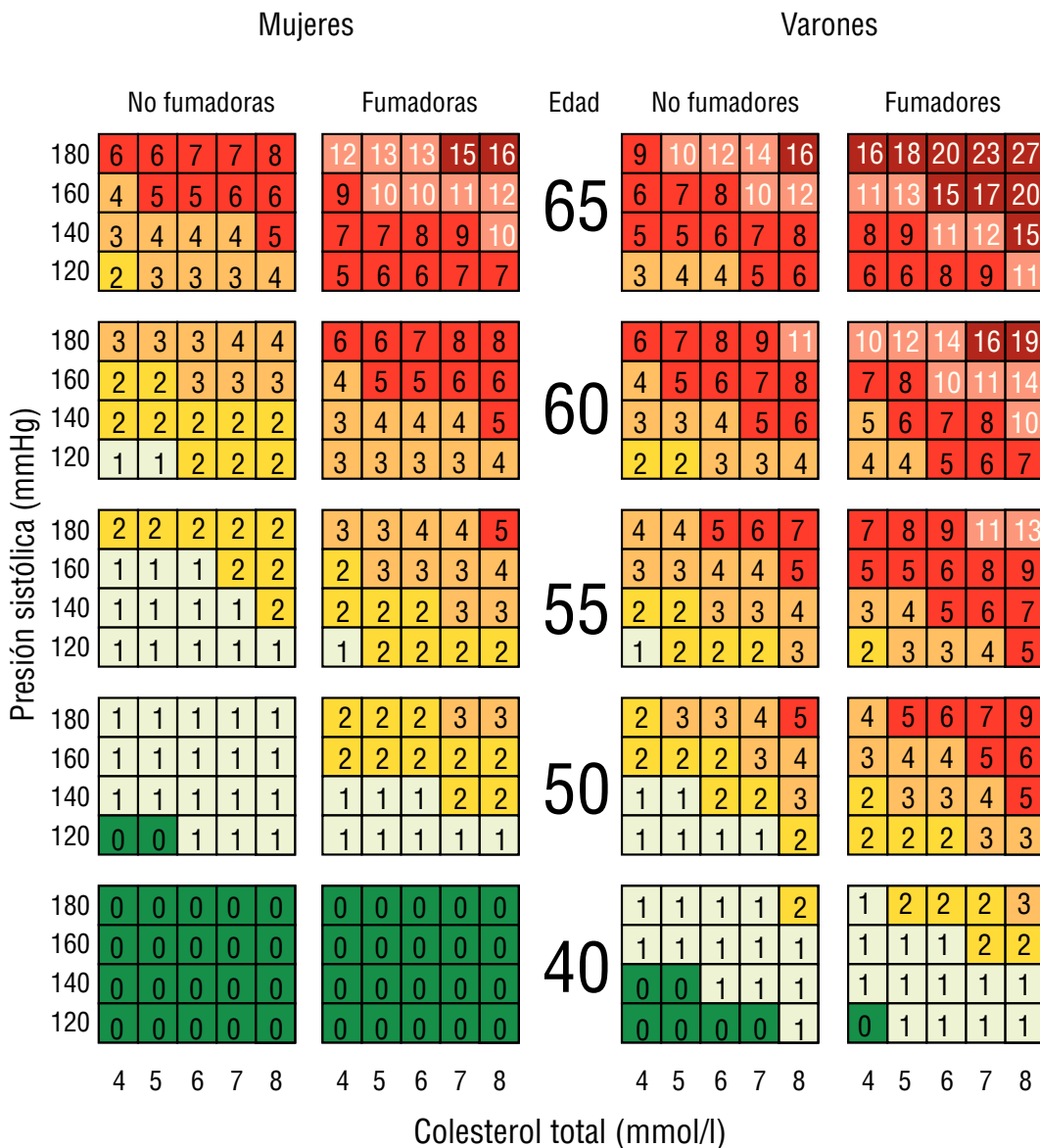
106. Guyton JR, Bays HE. Safety considerations with niacin therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99(Suppl):22C-31C.
107. Cziraky MJ, Willey VJ, Mckenney JM, Karnat SA, Fisher MD, Guyton JR, Jacobson TA, Davidson MH. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol* 2006;97:61C-8C.
108. 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-19C.
109. Levy P. Review of studies on the effect of bile acid sequestrants in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord* 2010;8(suppl 1):S9-S13.
110. Fonseca VA, Handelsman Y, Staels B. Colesevelam lowers glucose and lipid levels in type 2 diabetes: the clinical evidence. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:384-92.
111. 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; 160:785-94.
112. 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.
113. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24:19-28.
114. Zhao XQ, Krasuski RA, Baer J, Whitney EJ, Neradilek B, Chait A, Marcovina S, Albers JJ, Brown G. 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.
115. Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, Stalenhoef AF, Imholz BP, Durrington PN, Trip MD, Eriksson M, Visseren FL, Schaefer JR, Kastelein JJ; Triple Study Group. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12-week multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther* 2010;32:615-25.
116. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F, Duffield E; EXPLORER Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol* 2007;99:673-80.
117. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, Millar JS, Ikwaki K, Siegelman ES, Gregg RE, Rader DJ. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007;356: 148-56.
118. Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, Olsson AG, Carlsson B, Klein I, Baxter JD, Angelin B. Use of the thyroid hormone analogue eprotirone in statintreated dyslipidaemia. *N Engl J Med* 2010;362:906-16.
119. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC, Lachmann RH, Gaudet D, Tan JL, Chasan-Taber S, Tribble DL, Flaim JD, Crooke ST, Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:998-1006.
120. Canner PL, Berge KG, Wenger KL, 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.
121. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boehholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375:1634-9.
122. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. 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.
123. Ewald N, Hardt PD, Kloer HJ. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:497-504.
124. 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 dyslipidaemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237-45.
125. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J; Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-18.
126. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000;102:21-7.
127. 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; The FIELD Study Investigators. 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.
128. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:3C-18C.
129. Taskinen M-R, Sullivan DR, Ehnholm C, Whiting M, Zannino D, Simes RJ, Keech AC, Barter PJ; FIELD Study Investigators. 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.
130. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008;101: 20B-6B.
131. 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.
132. Brown BG, Zhao XQ. Nicotinic acid, alone and in combinations, for reduction of cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2008;101:58B-62B.
133. Lee JM, Robson MD, Yu LM, Shirodaria CC, Cunningham C, Kylintireas I, Digby JE, Bannister T, Handa A, Wiesmann F, Durrington PN, Channon KM, Neubauer S, Choudhury RP. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1787-94.
134. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Turco M, Miller M, Weissman NJ, Griffen L, Taylor AJ. The ARBITER 6-HALTS trial. Final results and the impact of medication adherence, dose and treatment duration. *J Am Coll Cardiol* 2010;55: 2721-6.
135. 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.
136. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Oikawa S, Sasaki J, 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 openlabel, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-8.
137. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JPT, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim SBJ, Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;332:752-60.
138. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantesi G, Maggioni AP, Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Mininni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Tucci C, Valagussa F; GISSI-Prevenzione Investigators. 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.
139. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidaemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005;95:462-8.
140. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate+ statin versus gemfibrozil+any statin. *Am J Cardiol* 2005;95:120-2.
141. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
142. McKenney JM, Jones PH, Bays HE, Knopp RH, Kashyap ML, Ruoff GE, McGovern ME. Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study). *Atherosclerosis* 2007;192:432-7.
143. Guyton JR, Brown BG, Fazio S, Polis A, Tomassini JE, Tereshakovec AM. Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin coadministered with extended-release niacin in patients with type IIa or type IIb hyperlipidaemia. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1564-72.
144. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, Zhao XQ, Bisson BD, Fitzpatrick VF, Dodge HT. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289-98.
145. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J, Albers JJ. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583-92.
146. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, Ballantyne CM, Ginsberg HN; COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007; 29:1354-67.
147. Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; JELIS Investigators, Japan. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis* 2008;200:135-40.
148. The European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011 (in press).
149. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, Wolski 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.
150. Poulter N. The impact of micronized fenofibrate on lipid subfractions and on reaching HDL-target levels in 7,098 patients with dyslipidaemia. *Br J Cardiol* 1999;6:682-5.
151. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC; Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357:1301-10.
152. Fruchart JC, Sacks F, 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 patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;102(10 Suppl):1K-34K.
153. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JP, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B; ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357:2109-22.
 154. Veenkamp MS, 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.
 155. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, Durrington P, Seed M, Humphries SE. Reductions in all-cause, cancer and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008;29:2625-33.
 156. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Kathoria M, Ritchie G, Nunes V, Davies D, Lee P, McDowell I, Neil A, Qureshi N, Rowlands P, Seed M, Stracey H, Thorogood M, Watson M. Clinical guidelines and evidence review for familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2008.
 157. World Health Organization, Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: Report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/99.2. Geneva: WHO; 1999.
 158. Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MA, Kastelein JJ. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med* 2004;4:59-65.
 159. Humphries SE, Whittall RA, Hubbert CS, Maplebeck S, Cooper JA, Soutar AK, Naoumova T, Thompson GR, Seed M, Durrington PN, Miller JP, Betteridge DJ, Neil HA; Simon Broome Familial Hyperlipidaemia Register Group and Scientific Steering Committee. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 2006;43: 943-9.
 160. Whittall RA, Scartezini M, Li K, Hubbert C, Reiner Z, Abroha A, Neil HA, Dedoussis G, Humphries SE. Development of a high-resolution melting method for mutation detection in familial hypercholesterolaemia patients. *Ann Clin Biochem* 2010;47:44-55.
 161. Mehta PK, Baer J, Nell C, Sperling LS. Low-density lipoprotein apheresis as a treatment for hyperlipidaemia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009;11: 279-88.
 162. Jonsdottir LS, Sigfusson N, Gudnason V, Sigvaldason H, Thorgerirsson 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.
 163. Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, Chiariello M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2010;138:25-31.
 164. Walsh JME, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidaemia in women. *JAMA* 2004;291:2243-52.
 165. Shufelt CL, Bayey Merz C. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:221-31.
 166. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Dettano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-34.
 167. Gransbo K, Melander O, Wallentin L, Lindback J, Stenestrand 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.
 168. 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.
 169. 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.
 170. 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.
 171. Adiels M, Olofsson S-O, Taskinen M-R, Boren J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1225-36.
 172. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, Taskinen M-R, Ehnholm C, 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. *Diabetes Care* 2009;32:493-8.
 173. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, Peltonen M, Aunola S, Hamalainen H, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Valle TT, Lahtela J, Uusitupa M, Tuomilehto J. 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.
 174. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J for the Scandinavian Simvastatin Survival Study. 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.
 175. 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* 2009;141:157-66.
 176. Canner PL, Furberg CD, Terrin ML, McGovern ME. Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am J Cardiol* 2005;95:254-57.
 177. 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.
 178. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSIprevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-55.
 179. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gasparone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin re-load in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary interventions: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:558-65.
 180. Kjekshus J, Pedersen T, Olsson A, Færgeman 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.
 181. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. 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.
 182. Kush KK, Waters DD, Bittner V, Deedewania PC, Kastelein JJP, Lewis SJ, Wenger NK. Effects of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure. Subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation* 2007;115:576-83.
 183. 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.
 184. 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.
 185. Antonini-Canterin F, Zuppiroli A, Popescu BA, Granata G, Cervesato E, Piazza R, Pavan D, Nicolosi G. Effect of statins on the progression of bioprosthetic aortic valve degeneration. *Am J Cardiol* 2003;92:1479-82.
 186. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dykmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes B, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitas 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.
 187. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1131-5.
 188. Thorburn CM, Ward MM. Hospitalizations for coronary artery disease among patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003;48:2519-23.
 189. Hyre AD, Fox CS, Astor BC, Cohen AJ, Muntner P. The impact of reclassifying moderate CKD as a coronary heart disease risk equivalent on the number of US adults recommended lipid-lowering treatment. *Am J Kidney Dis* 2007;49:37-45.
 190. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dyk PC, Tomas LMJ, Ansell D, Collart F, Finne P, Heaf JG, De Meester J, Wetzels JFM, Rosendaal FR, Dekker FW. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009;302:1782-9.
 191. Tonelli M, Keech A, Shepherd J, Sacks F, Tonkin A, Packard C, Pfeffer M, Simes J, Isles C, Furberg C, West M, Craven T, Curhan G. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3748-54.
 192. 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.
 193. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2006-16.
 194. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006;145:117-24.
 195. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Terasaki PI, Saba A, Cogert GA, Trosian K, Hamilton MA, Moriguchi JD, Kawata N, Hage A, Drinkwater DC, Stevenson LW. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;333: 621-7.
 196. 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;96:1398-1402.
 197. Page RL 2nd, Miller GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient part IV: drug-drug interactions. *Circulation* 2005;111:230-9.
 198. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Craig JC, Strippoli GFM. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD005019.
 199. 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.
 200. Mc Dermott MM, 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.
 201. Hertzner NR. Basic data concerning associated coronary disease in peripheral vascular patients. *Ann Vasc Surg* 1987;1:616-20.

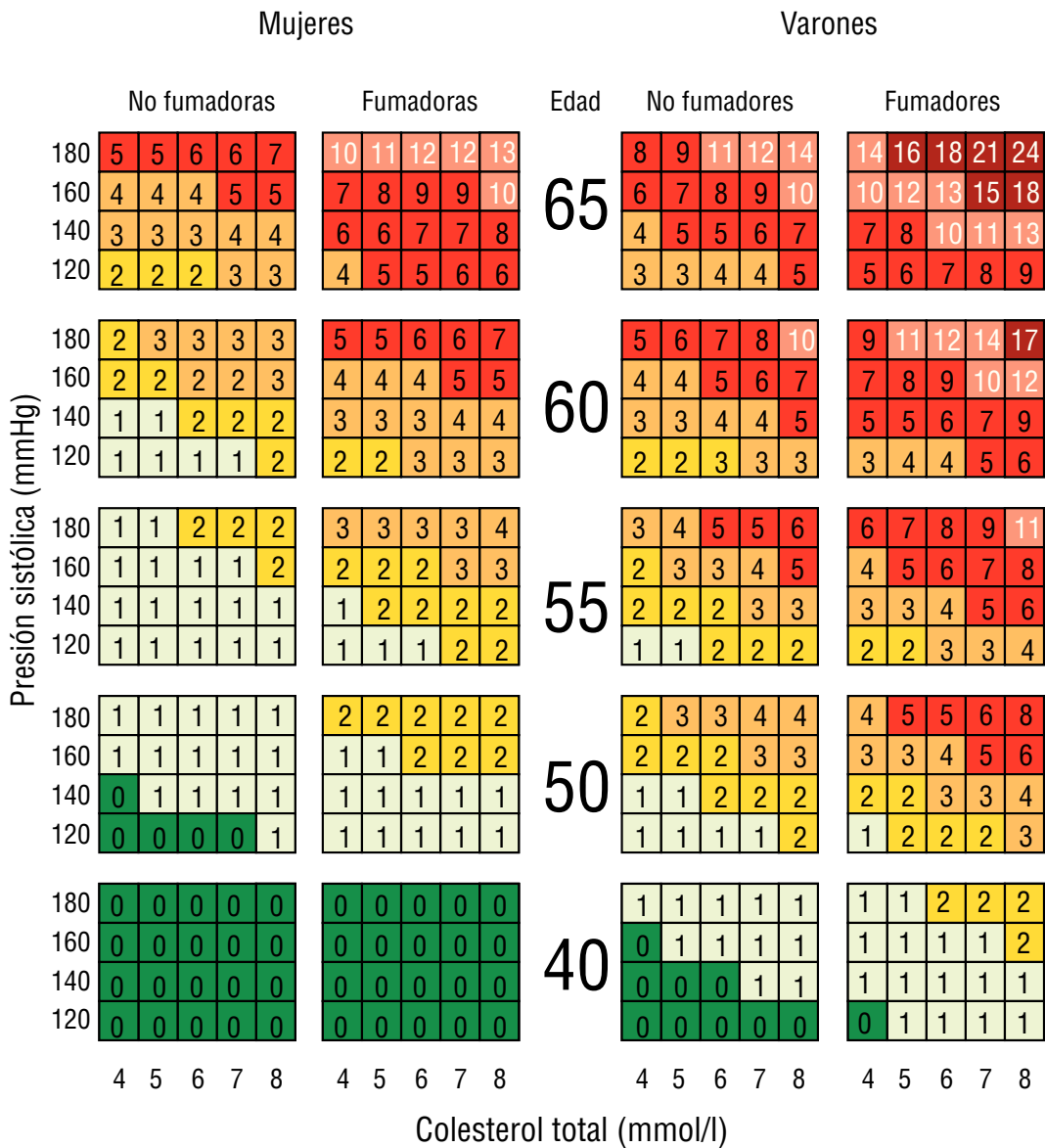
202. Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD000123.
203. Kang S, Wu Y, Li X. Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2004;177:433–42.
204. Paraskevas KI, Hamilton G, Mikhailidis DP. Statins: an essential component in the management of carotid artery disease. *J Vasc Surg* 2007;46:373–86.
205. Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902–9.
206. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skorić B, Reiner Ž. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96:1107–9.
207. 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.
208. 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;39:967–76.
209. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR, verhagen HJ, Kan NA, Dunkelgrun M, Bax JJ, Poldermans D; Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009;361:980–9.
210. 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.
211. 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.
212. Glass TR, Ungsedhapand C, Wolbers M, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, Furrer H, Bernasconi E, Cavassini M, Hirschel B, Battagay M, Bucher HC; Swiss HIV Cohort Study. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2006; 7:404–10.
213. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2003;17: 404–10.
214. Lundgren JD, Battagay M, Behrens G, De Wit S, Guaraldi G, Katlama C, Martinez E, Nair D, Powderly WG, Reiss P, Sutinen J, Viganò A; EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med* 2008;9: 72–81.
215. Van der Lee M, Sankatsing R, Schippers E, Vogel M, Fätkenheuer G, van der Ven A, Kroon F, Rockstroh J, Wyen C, Bäumer A, de Groot E, Koopmans P, Stroes E, Reiss P, Burger D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of combined use of lopinavir/ritonavir and rosvastatin in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2007;12:1127–32.
216. 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;47:1105–08.
217. Coodley GO, Jorgensen M, Kirschenbaum J, Sparks C, Zeigler L, Albertson BD. Lowering LDL cholesterol in adults: a prospective, community-based practice initiative. *Am J Med* 2008;121:604–10.
218. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423–29.
219. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR; National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006;97:89C–95C.
220. Rasmussen JN, Chong A, Alten DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007;297:177–86.
221. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O; EUROACTION Study Group. 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.
222. Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Public perceptions of cardiovascular risk factors: the PERCRO survey. *Prev Med* 2010;51:494–6.
223. Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Physicians' perception, knowledge and awareness of cardiovascular risk factors and adherence to prevention guidelines: the PERCRO-DOC survey. *Atherosclerosis* 2010;213:598–603.
224. Sloss EM, Solomon DH, Shekelle PG, Young RT, Saliba D, MacLean CH, Rubenstein LZ, Schnelle JF, Kamberg CJ, Wenger NS. Selecting target conditions for quality of care improvement in vulnerable older adults. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:363–9.

Anexo 1

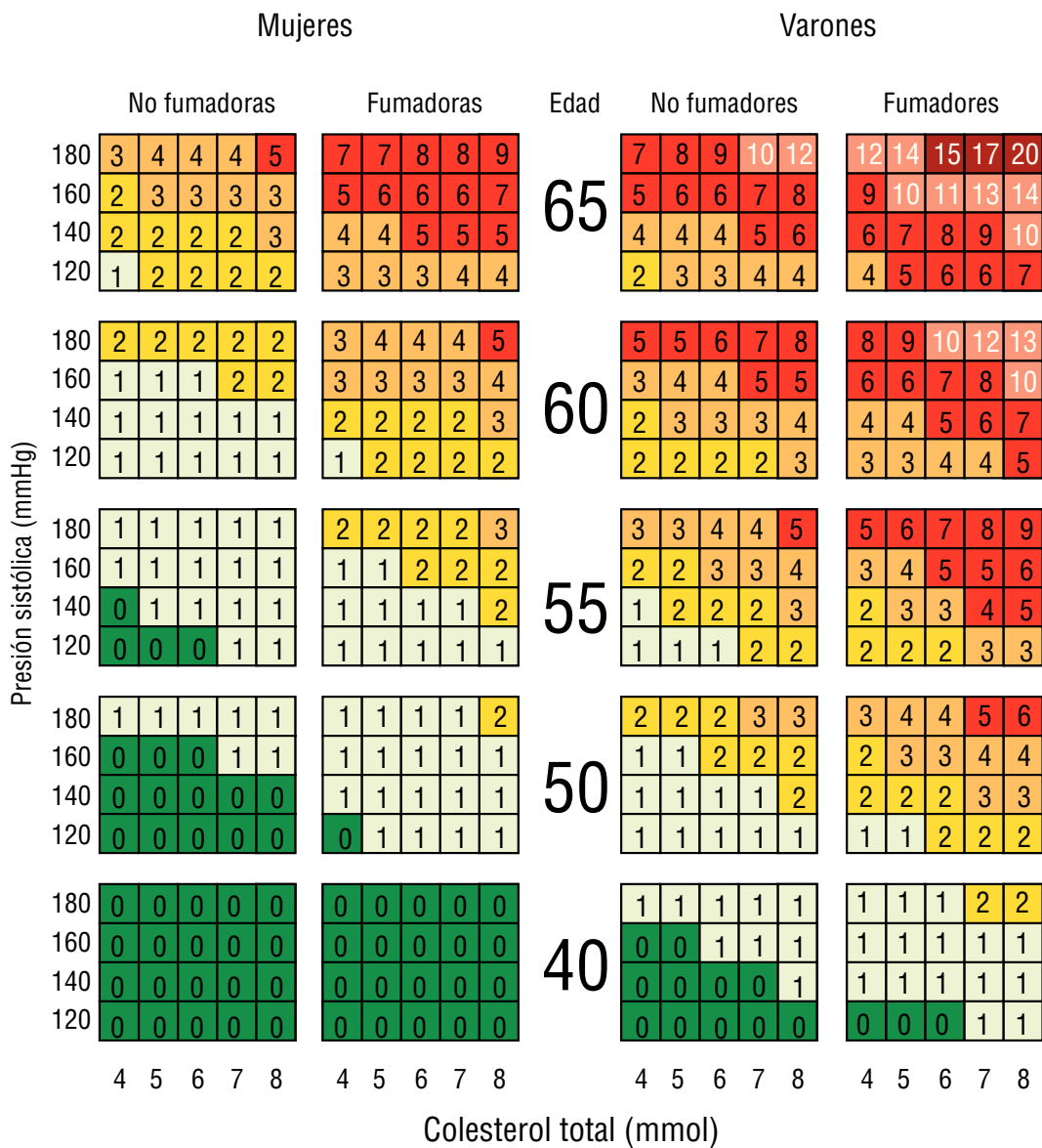
Tablas SCORE con colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad



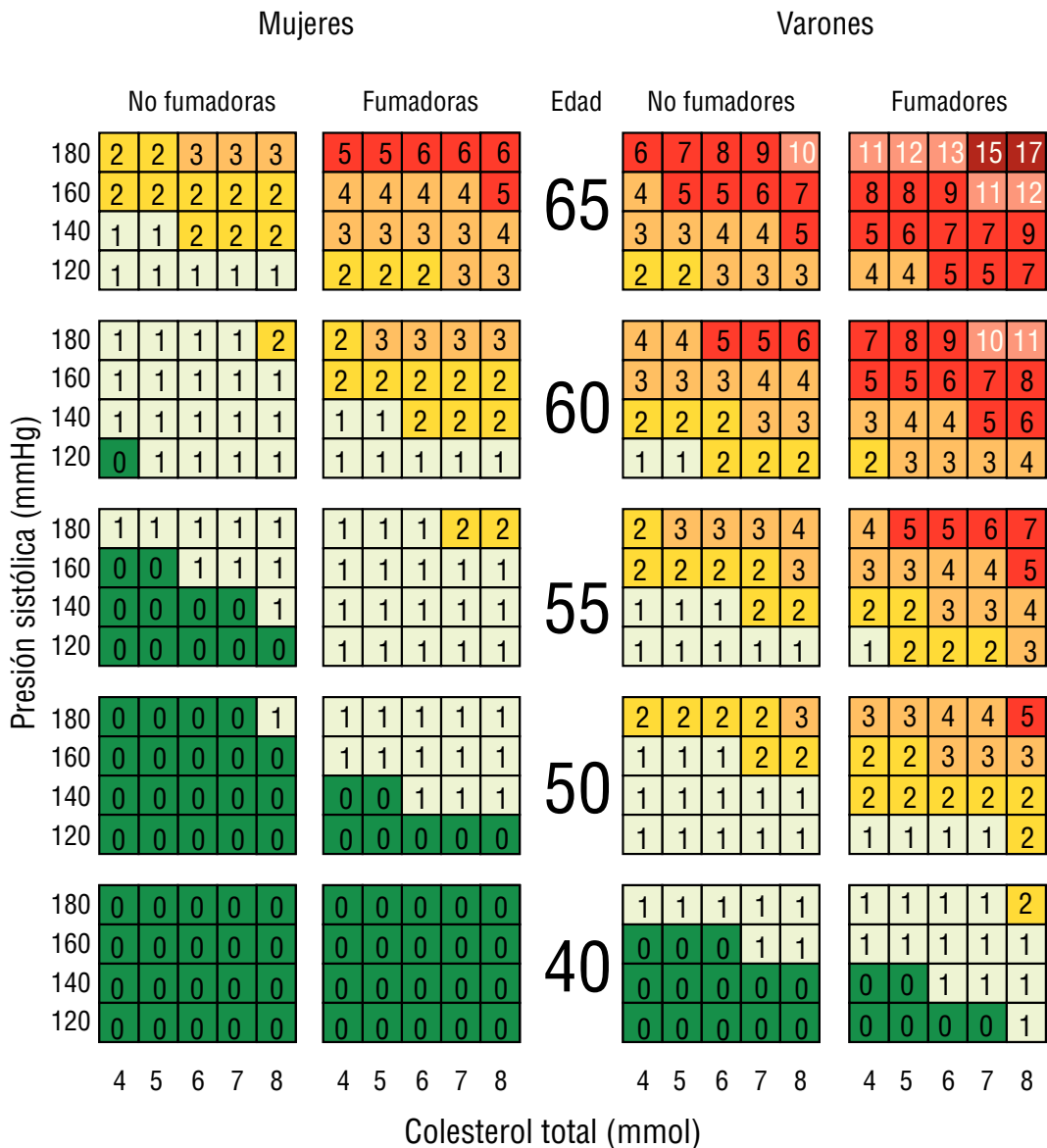
Gráfica SCORE para uso en regiones de bajo riesgo - HDL 0,8 mmol/l



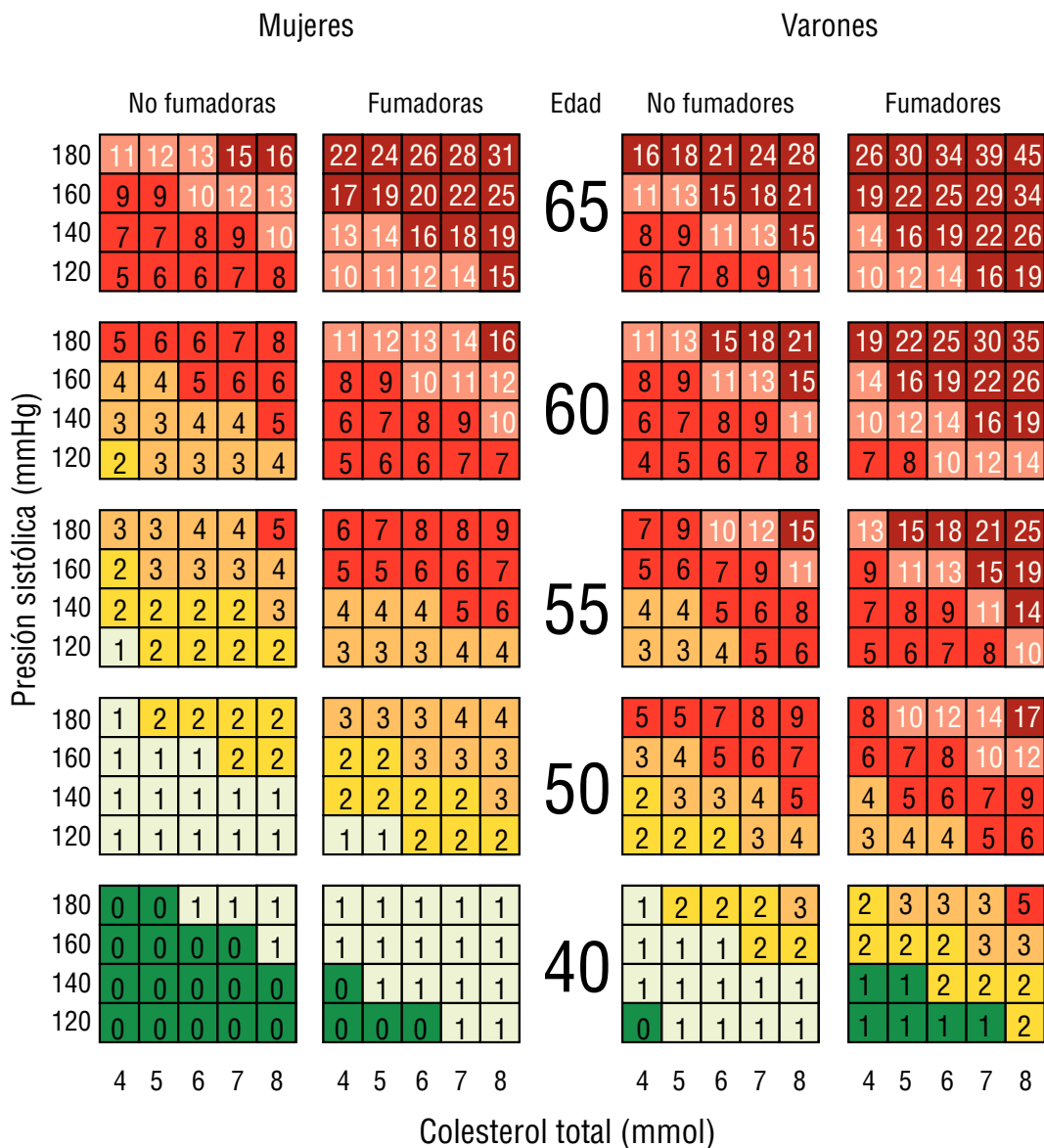
Gráfica SCORE para uso en regiones de bajo riesgo - HDL 1,0 mmol/l



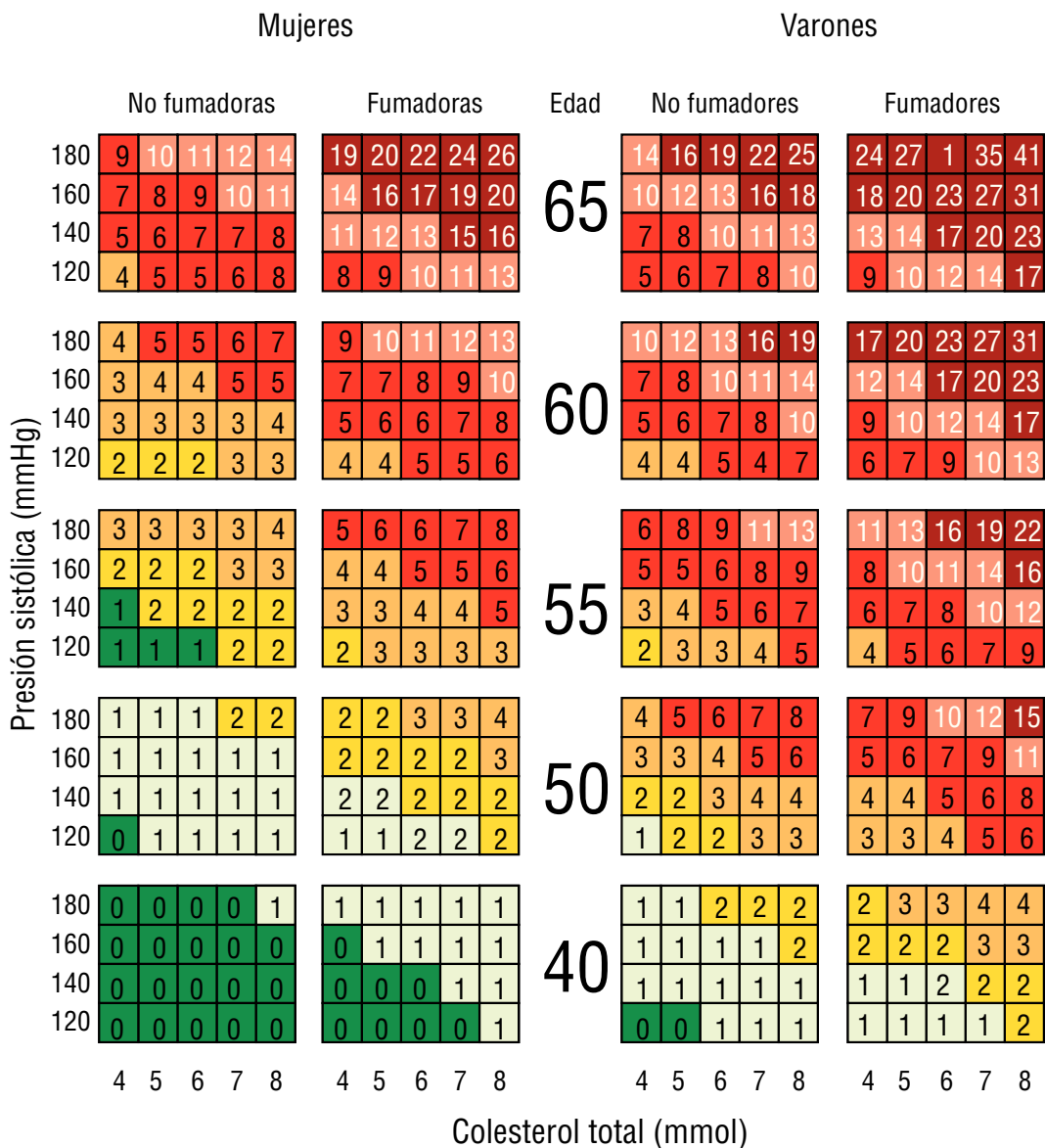
Gráfica SCORE para uso en regiones de bajo riesgo - HDL 1,4 mmol/l



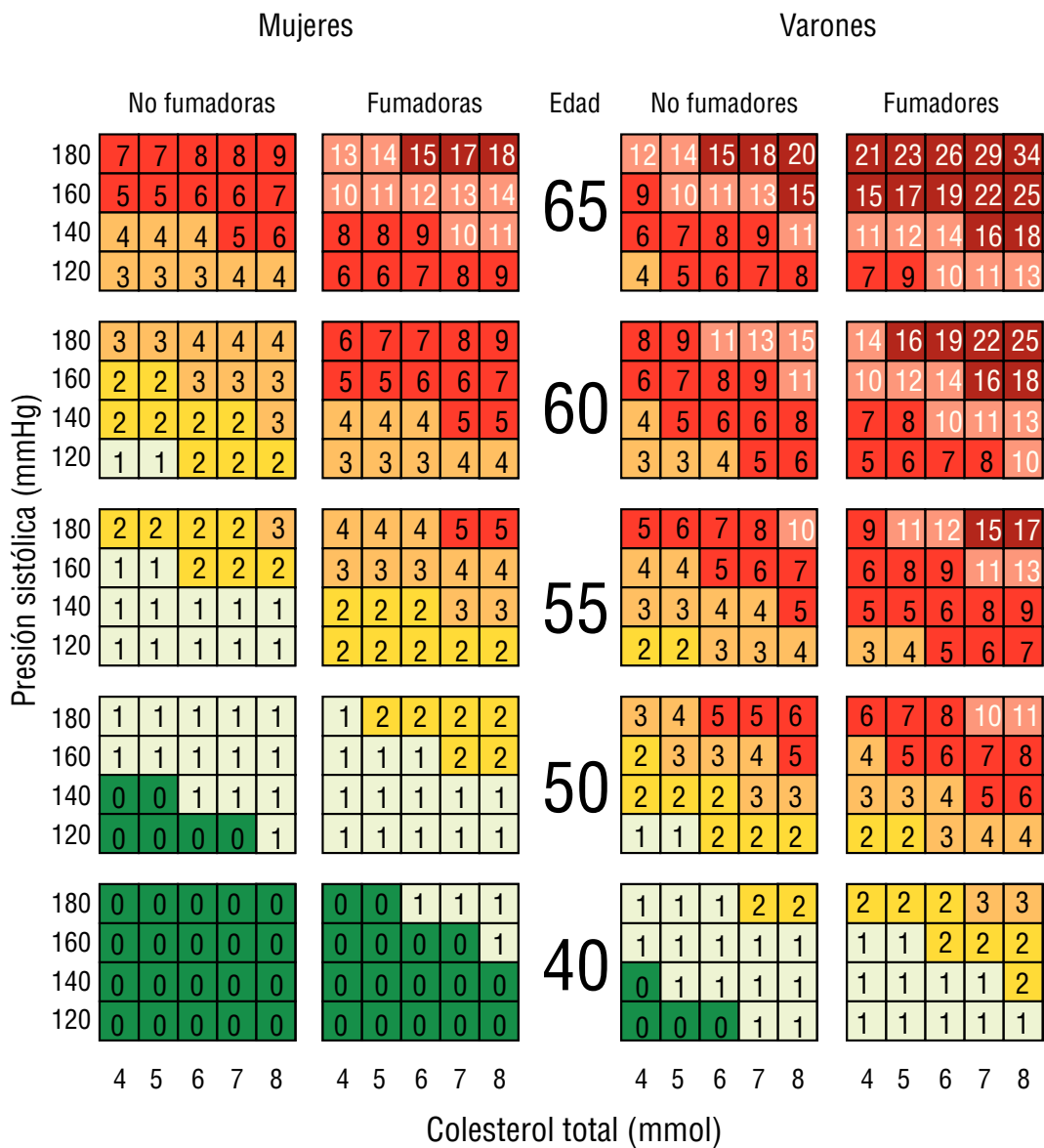
Gráfica SCORE para uso en regiones de bajo riesgo - HDL 1,8 mmol/l



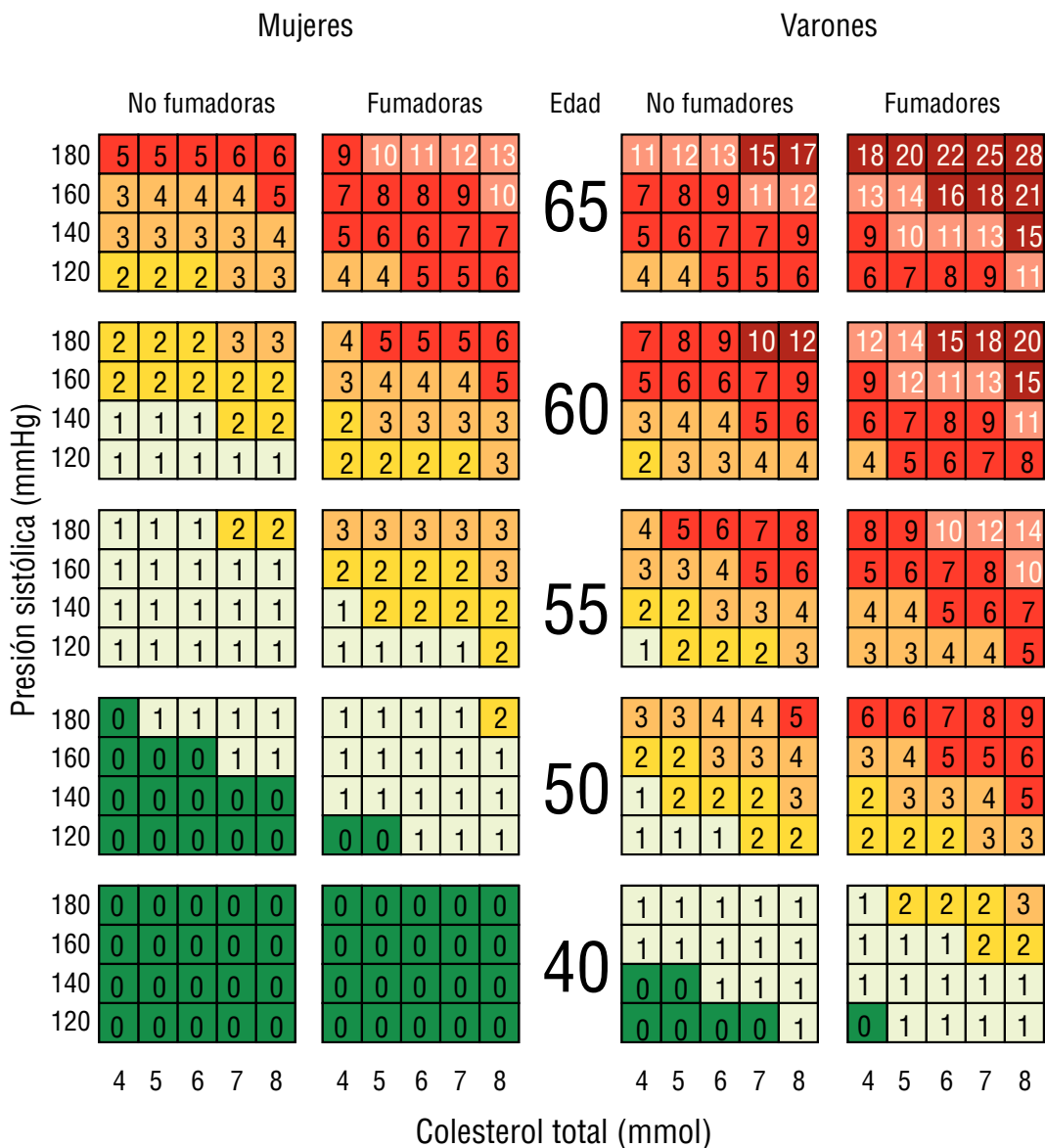
Gráfica SCORE para uso en regiones de alto riesgo - HDL 0,8 mmol/l



Gráfica SCORE para uso en regiones de alto riesgo - HDL 1,0 mmol/l



Gráfica SCORE para uso en regiones de alto riesgo - HDL 1,4 mmol/l



Gráfica SCORE para uso en regiones de alto riesgo - HDL 1,8 mmol/l

Anexo 2

Estrategia práctica para alcanzar los objetivos del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

La estrategia propuesta requiere estimar la distancia hasta el objetivo, lo que se puede realizar fácilmente usando la siguiente tabla. Una vez se haya determinado la distancia, y por interpolación, puede determinarse la respuesta media a las estatinas y los fármacos que pueden ayudar a alcanzar el objetivo clasificado en la figura. Además, hay que tener en cuenta la intolerancia a las estatinas, otras entidades médicas del paciente y las posibles interacciones con otros medicamentos.

Tabla
Reducción porcentual del cLDL requerida para alcanzar los objetivos como función del valor basal

cLDL basal		Reducción hasta cLDL objetivo (%)		
mmol/l	-mg/dl	< 1,8 mmol/l (-70 mg/dl)	< 2,5 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	-	-

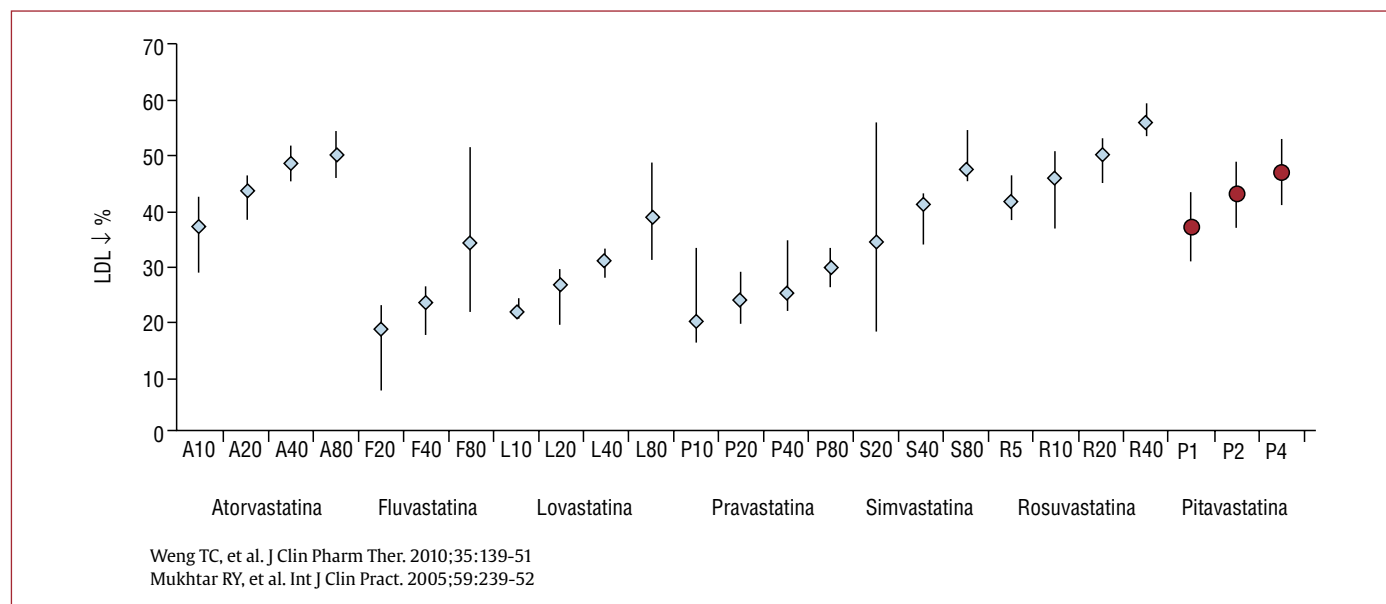


Figura. Revisión sistemática y metaanálisis sobre la equivalencia terapéutica de las estatinas.

Anexo 3**Inhibidores e inductores de vías enzimáticas involucradas en el metabolismo de las estatinas**

Para más información, consulte la página web de la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos, dirigida a profesionales de la salud (fármacos): www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/HealthProfessionals/default.htm.

	Inhibidores	Inductores
<i>Sustratos CYP</i>		
CYP3A4: atorvastatina, lovastatina, simvastatina	Ketoconazol, itraconazol, fluconazol, eritromicina, claritromicina, antidepresivos tricíclicos, nefazodona, venlafaxina, fluvoxamina, fluoxetina, sertralina, ciclosporina A, tacrolimus, mibefradil, amiodarona, danazol, diltiazem, verapamilo, inhibidores de la proteasa, midazolam, corticoides, zumo de pomelo, tamoxifeno	Fenitoína, fenobarbital, barbitúricos, rifampicina, dexametasona, ciclofosfamida, carbamazepina, omeprazol, hierba de San Juan
CYP2C9: fluvastatina, rosuvastatina, pitavastatina	Ketoconazol, fluconazol, amiodarona, sulfafenazol, oxandrolona, dronedarona, warfarina	Rifampicina, fenobarbital, fenitoína
<i>Sustratos de transferencia de proteínas</i>		
MDR/P-gp: atorvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, pitavastatina	Ritonavir, ciclosporina, verapamilo, eritromicina, ketoconazol, itraconazol, quinidina, elacridar	Rifampicina, hierba de San Juan
OATP1B1: todas las estatinas	Ciclosporina, rifampicina, gemfibrozilo, gemfibrozilo O-glucurónido, claritromicina, eritromicina, roxitromicina, telitromicina, indinavir, ritonavir, saquinavir	
<i>Sustratos UGT</i>		
Atorvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina	Gemfibrozilo, ciclosporina	Rifampicina

Anexo 4

Referencias adicionales

Referencias adicionales a las incluidas en la bibliografía de la Guía de Práctica Clínica de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias. Las referencias adicionales están clasificadas por secciones.

1. Preámbulo

2. Introducción

Sin referencias adicionales.

3. Riesgo cardiovascular total

- Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, DeBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodríguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Wittman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197-208.
- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93-111.
- Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, Paul N, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Bush DE, de Roos A, Cox C, Brinker J, Lima JA. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008;359:2324-36.
- Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *JAMA* 2004;292:1462-8.
- Catapano AL, Pedersen TR, De Backer G. Averting a pandemic health crisis in Europe by 2020: what physicians need to know regarding cholesterol management. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:340-5.
- Vartiainen E, Jousilahti P, Alftan G, Sundvall J, Pietinen P, Puska P. Cardiovascular risk factor changes in Finland, 1972-1997. *Int J Epidemiol* 2000;29:49-56.
- Wilson P, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R, O'Donnell. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:92-97.

4. Determinación de las concentraciones de lípidos y apolipoproteínas

- Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005;294:326-33.
- Gotto AM Jr. Triglyceride as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;82:22Q-25Q.
- Ridker PM. Fasting versus nonfasting triglycerides and the prediction of cardiovascular risk: do we need to revisit the oral triglyceride tolerance test? *Clin Chem* 2008;54:11-3.
- Abdel-Maksoud MF, Hokanson JE. The complex role of triglycerides in cardiovascular disease. *Semin Vasc Med* 2002;2:325-33.
- Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanicolos PJ, Akl EA, Wu P, Blechacz B, Bassler D, Wei X, Sharman A, Whitt I, Alves da Silva S, Khalid Z, Nordmann AJ, Zhou Q, Walter SD, Vale N, Bhatnagar N, O'Regan C, Mills EJ, Bucher HC, Montori VM, Guyatt GH. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009;338:b92.
- Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, Castro Cabezas M, Chapman MJ, Couture P, de Graaf J, Durrington PN, Faergeman O, Frohlich J, Furberg CD, Gagne C, Haffner SM, Humphries SE, Jungner I, Krauss RM, Kwitterovich P, Marcovina S, Packard CJ, Pearson TA, Reddy KS, Rosenson R, Sarrafzadegan N, Sniderman AD, Stalenhoef AF, Stein E, Talmud PJ, Tonkin AM, Walldius G, Williams KM. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med* 2006;259:247-58.
- van der Steeg WA, Boekholdt SM, Stein EA, El-Harchaoui K, Stroes ES, Sandhu MS, Wareham NJ, Jukema JW, Luben R, Zwanderman AH, Kastelein JJ, Khaw KT. Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: a case-control analysis in EPIC-Norfolk. *Ann Intern Med* 2007; 146:640-8.
- Langlois MR, Blaton VH. Historical milestones in measurement of HDL-cholesterol: impact on clinical and laboratory practice. *Clin Chim Acta* 2006;369:168-78.

- Nazir DJ, Roberts RS, Hill SA, McQueen MJ. Monthly intra-individual variation in lipids over a 1-year period in 22 normal subjects. *Clin Biochem* 1999;32:381-9.
- Hellerud C, Burlina A, Gabelli C, Ellis JR, Nyholm PG, Lindstedt S. Glycerol metabolism and the determination of triglycerides—clinical, biochemical and molecular findings in six subjects. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:46-55.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
- Wilder LB, Bachorik PS, Finney CA, Moy TF, Becker DM. The effect of fasting status on the determination of low-density and high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Med* 1995;99:374-7.
- Bachorik PS, Ross JW. National Cholesterol Education Program recommendations for measurement of low-density lipoprotein cholesterol: executive summary. The National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement. *Clin Chem* 1995;41:1414-20.
- Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clin Chem* 2002;48:236-54.
- Benn M, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A. Improving prediction of ischemic cardiovascular disease in the general population using apolipoprotein B: the Copenhagen City Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:661-70.
- Warnick GR, Nauck M, Rifai N. Evolution of methods for measurement of HDL cholesterol: from ultracentrifugation to homogeneous assays. *Clin Chem* 2001;47: 1579-96.
- Marcovina S, Packard CJ. Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels. *J Intern Med* 2006;259:437-46.
- Ritchie RF, Palomaki GE, Neveux LM, Ledue TB, Craig WY, Marcovina S, Navolotskaia O. Reference distributions for apolipoproteins AI and B and the apolipoprotein B/AI ratios: a practical and clinically relevant approach in a large cohort. *J Clin Lab Anal* 2006;20:209-17.
- Ritchie RF, Palomaki GE, Neveux LM, Ledue TB, Marcovina S, Navolotskaia O. Reference distributions for apolipoproteins AI and B and B/AI ratios: comparison of a large cohort to the world's literature. *J Clin Lab Anal* 2006;20:218-26.
- Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy – a review of the evidence. *J Intern Med* 2006;259:493-519.
- 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.
- McQueen MJ, Hawkes S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfeld J et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2008;372:224-33.
- Sniderman AD. The apoB/apoA-I ratio and insulin resistance: sorting out the metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2007;28:2563-564.
- Sniderman AD, Faraj M. Apolipoprotein B, apolipoprotein A-I, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipid* 2007;18:633-7.
- Sniderman AD, Hogue JC, Bergeron J, Gagne C, Couture P. Non-HDL cholesterol and apoB in dyslipidaemia. *Clin Sci (Lond)* 2008;114:149-55.
- Sniderman AD, Marcovina SM. Apolipoprotein A1 and B. *Clin Lab Med* 2006;26: 733-50.
- Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, Gaffney M, Cater NB, Barter P, Deedwania P, Olsson AG, Boekholdt SM, Demicco DA, Szarek M, LaRosa JC, Pedersen TR, Grundy SM; TNT Study Group; IDEAL Study Group. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation* 2008;117:3002-9.
- Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009; 301:2331-9.
- Anuurad E, Boffa MB, Koschinsky ML, Berglund L. Lipoprotein(a): a unique risk factor for cardiovascular disease. *Clin Lab Med* 2006;26:751-72.
- Berglund L, Anuurad E. Role of lipoprotein(a) in cardiovascular disease current and future perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:132-134.
- Berglund L, Ramakrishnan R. Lipoprotein(a): an elusive cardiovascular risk factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:2219-26.
- El Harchaoui K, van der Steeg WA, Stroes ES, Kuivenhoven JA, Otvos JD, Wareham NJ et al. Value of low-density lipoprotein particle number and size as predictors of coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:547-53.
- St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Mauriege P, Bernard PM, Despres JP, Hutten BA, Kastelein JJ, Khaw KT, Boekholdt SM. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Quebec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:553-9.
- Koba S, Hirano T, Ito Y, Tsunoda F, Yokota Y, Ban Y, Iso Y, Suzuki H, Katagiri T. Significance of small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations in relation to the severity of coronary heart diseases. *Atherosclerosis* 2006;189: 206-14.
- Kathiresan S, Otvos JD, Sullivan LM, Keyes MJ, Schaefer EJ, Wilson PW, D'Agostino RB, Vasan RS, Robins SJ. Increased small low-density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2006;113:20-9.
- Humphries SE, Norbury G, Leigh S, Hadfield SG, Nair D. What is the clinical utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolaemia? *Curr Opin Lipid* 2008;19:362-8.
- Janssens AC, Aulchenko YS, Elefante S, Borsboom GJ, Steyerberg EW, van Duijn CM. Predictive testing for complex diseases using multiple genes: fact or fiction? *Genet Med* 2006;8:395-400.
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Bohudud 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.

5. Objetivos del tratamiento

- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. 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.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143–421.
- Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, Witzum JL. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1512–24.
- Sniderman A, Solhpour A. Targeting targets for LDL-lowering therapy: lessons from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem* 2009;55:391–3.
- Gotto AM Jr. Establishing the benefit of statins in low- to-moderate-risk primary prevention: the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Atheroscler Suppl* 2007;8:3–8.

6. Cambios en el estilo de vida para mejorar el perfil de lípidos plasmáticos

- Shaefer EJ. Lipoproteins, nutrition and heart disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75:191–212.
- Keys A, Mickelsen O, Miller EO, Chapman CB. The relation in man between cholesterol levels in the diet and in the blood. *Science* 1950;112:79–81.
- Denke MA. Dietary fats, fatty acids, and their effects on lipoproteins. *Curr Atheroscler Rep* 2006;8:466–71.
- Lichtenstein AH. Thematic review series: patient-oriented research. Dietary fat, carbohydrate, and protein: effects on plasma lipoprotein patterns. *J Lipid Res* 2006;47:1661–7.
- Mensink RP. Effects of stearic acid on plasma lipid and lipoproteins in humans. *Lipids* 2005;40:1201–5.
- Connor WE, De Francesco CA, Connor SL. n-3 fatty acids from fish oil. Effects on plasma lipoproteins and hypertriglyceridemic patients. *Ann NY Acad Sci* 1993;683:16–34.
- Shekelle RB, Stamler J. Dietary cholesterol and ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;1:1177–9.
- Ye SQ Jr, Kwiterovich PO Jr. Influence of genetic polymorphisms on responsiveness to dietary fat and cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2000;72:p1275S–1284S.
- Riccardi G, Rivellese AA. Dietary treatment of the metabolic syndrome: the optimal diet. *Br J Nutr* 2000;83:S143–S148.
- Myers J. Exercise and cardiovascular health. *Circulation* 2003;107:E2–E5.
- Riccardi G, Aggè P, Brighenti F, Delzenne N, Frayn K, Nieuwenhuizen A, Pannemans D, Theis S, Tuijthelaars S, Vessby B. PASSCLAIM—body weight regulation, insulin sensitivity and diabetes risk. *Eur J Nutr* 2004;43(Suppl 2):II7–II46.
- Chan DC, Watts GF, Ng TW, Yamashita S, Barrett PH. Effect of weight loss on markers of triglyceride-rich lipoprotein metabolism in the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest* 2008;38:743–51.
- Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr* 2004;23:447–56.
- 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.
- Riccardi G, Rivellese AA, Giacco R. Role of glycemic index and glycemic load in the healthy state, in prediabetes, and in diabetes. *Am J Clin Nutr* 2008;87:269S–274S.
- Mann JI, Cummings JH, Englyst HN, Key T, Liu S, Riccardi G, Summerbell G, Uauy R, van Dam RM, Venn B, Vorster HH, Wiseman M. FAO/WHO Scientific Update on carbohydrates in human nutrition: conclusions. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61(Suppl 1):S132–S137.
- Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: considerations for future research on its effects on adipose distribution, lipid metabolism, and insulin sensitivity in humans. *J Nutr* 2009;139:1236S–41S.
- Hollenbeck CB. Dietary fructose effects on lipoprotein metabolism and risk for coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 1993;58(5 Suppl):800S–9S.
- Taskinen MR, Nikkilä EA, Välimäki M, Sane T, Kuusi T, Kesäniemi A, Ylikahri R. Alcohol-induced changes in serum lipoproteins and in their metabolism. *Am Heart J* 1987;113:458–64.
- Rivellese AA, Iovine C, Ciano O, Costagliola L, Galasso R, Riccardi G, Vaccaro O. Nutrient determinants of postprandial triglyceride response in a population-based sample of type II diabetic patients. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:1168–73.
- Annuzzi G, De Natale C, Iovine C, Patti L, Di Marino L, Coppola S, Del Prato S, Riccardi G, Rivellese AA. Insulin resistance is independently associated with postprandial alterations of triglyceride-rich lipoproteins in type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:2397–402.

- Iovine C, Gentile A, Hattemer A, Pacioni D, Riccardi G, Rivellese AA. Selfmonitoring of plasma triglyceride levels to evaluate postprandial response to different nutrients. *Metabolism* 2004;53:620–3.
- 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.
- Ford ES, Liu S. Glycemic index and serum high-density lipoprotein cholesterol concentration among US adults. *Arch Intern Med* 2001;161:572–6.
- Bellisle F, Diplock AT, Hornstra G, Koletzko B, Roberfroid M, Salminen S, Saris WHM. Functional food science in Europe. *Br J Nutr* 1998;80(Suppl 1):S3–S4.
- Rudkowska I, Jones PJ. Functional foods for the prevention and treatment of cardiovascular diseases: cholesterol and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007;5:477–90.
- Plat J, Mensink RP. Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: mechanism and safety aspects. *Am J Cardiol* 2005;96:15D–22D.
- Ostlund RE Jr. Phytosterols and cholesterol metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:37–41.
- Tikkanen MJ. Plant sterols and stanols. *Handb Exp Pharmacol* 2005;170:215–30.
- Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995;333:276–82.
- Reiner Z, Tedeschi-Reiner E. Rice policosanol does not have any effects on blood coagulation factors in hypercholesterolemic patients. *Coll Antropol* 2007;31:315–9.
- Berthold HK, Unverdorben S, Degenhardt R, Bulitta M, Gouni-Berthold I. Effect of policosanol on lipid levels among patients with hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2262–9.
- Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M, Wylie-Rosett J. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006;114:82–96.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
- Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S; Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:611–9.
- Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Berteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jönsson B, Laakso M, Malmberg K, Puri S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Puri SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Gatto M, Monteiro PF, Parhofer K, Pyörälä K, Raz I, Scherthauer G, Volpe M, Wood D; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88–136.
- 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, Zamboni A; Nutrition Foundation of Italy. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:S1–S16.
- Kris-Etherton P, Daniels SR, Eckel RH, Engler M, Howard BV, Krauss RM, Lichtenstein AH, Sacks F, St Jeor S, Stampfer M, Eckel RH, Grundy SM, Appel LJ, Byers T, Campos H, Cooney G, Denke MA, Howard BV, Kennedy E, Krauss RM, Kris-Etherton P, Lichtenstein AH, Marckmann P, Pearson TA, Riccardi G, Rudel LL, Rudrum M, Sacks F, Stein DT, Tracy RP, Ursin V, Vogel RA, Zock PL, Bazzarre TL, Clark J. Summary of the scientific conference on dietary fatty acids and cardiovascular health: conference summary from the nutrition committee of the American Heart Association. *Circulation* 2001;103:1034–9.
- Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA. Fish consumption, marine omega-3 fatty acids, and incidence of heart failure: a population-based prospective study of middle-aged and elderly men. *Eur Heart J* 2009;30:1495–500.
- Montonen J, Järvinen R, Reunanen A, Knekt P. Fish consumption and the incidence of cerebrovascular disease. *Br J Nutr* 2009;9:1–7.
- Yashodhara BM, Umakanth S, Pappachan JM, Bhat SK, Kamath R, Choo BH. Omega-3 fatty acids: a comprehensive review of their role in health and disease. *Postgrad Med J* 2009;85:84–90.
- Kloner RA, Rezkalla SH. To drink or not to drink? That is the question. *Circulation* 2007;116:1306–17.
- Van Horn L, McCain M, Kris-Etherton PM, Burke F, Carson JA, Champagne CM, Karmally W, Sikand G. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc* 2008;108:287–331.
- Reiner Z, Tedeschi-Reiner E. The effects of plant sterols on hypercholesterolemia. *Lijec Vjesn* 2007;129:276–81.
- Goldberg AC, Ostlund RE Jr, Bateman JH, Schimmoller L, McPherson TB, Spilburg CA. Effect of plant stanol tablets on low-density lipoprotein cholesterol lowering in patients on statin drugs. *Am J Cardiol* 2006;97:376–9.
- Kelly S, Summerbell C, Brynes A, Whittaker V, Frost G. Wholegrain cereals for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18:CD005051.

7. Fármacos para el tratamiento de la hipercolesterolemia

- Johnson C, Waters DD, DeMicco DA, Breazna A, Bittner V, Greten H, Grundy SM, LaRosa JC. Comparison of effectiveness of atorvastatin 10 mg versus 80 mg in reducing major cardiovascular events and repeat revascularization in patients with previous percutaneous coronary intervention (post hoc analysis of the Treating to New Targets [TNT] Study). *Am J Cardiol* 2008;102:1312-7.
- Wiviott SD, de Lemos JA, Cannon CP, Blazing M, Murphy SA, McCabe CH, Califf R, Braunwald E. A tale of two trials: a comparison of the post-acute coronary syndrome lipid-lowering trials A to Z and PROVE IT-TIMI 22. *Circulation* 2006;113:1406-14.
- Gotto AM Jr., Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weis S, Jou JY, Langendörfer A, Beere PA, Watson DJ, Downs JR, de Cani JS. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000;101:477-84.
- Jones PH, Davidson MH, Bais HE, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-60.
- Glynn RJ, 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, Ridker PM. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;360:1851-61.
- Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. 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.
- The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351-64.
- Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwiderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EF, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358: 1431-43.
- Stalenhoef AFH, De Graaf J. Association of fasting and nonfasting serum triglycerides with cardiovascular disease and the role of remnant-like lipoproteins and small dense LDL. *Curr Opin Lipidol* 2008;19:355-61.
- Domanski M, Tian X, Fleg J, Coady S, Gosen C, Kirby R, Sachdev V, Knatterud G, Braunwald E. Pleiotropic effect of lovastatin, with and without cholestyramine, in the post coronary artery bypass graft (Post CABG) trial. *Am J Cardiol* 2008;102:1023-7.
- Brown BG, Bardsley J, Poulin D, Hillger LA, Dowdy A, Maher VM, Zhao XQ, Albers JJ, Knopp RH. Moderate dose, three-drug therapy with niacin, lovastatin, and colestipol to reduce low-density lipoprotein cholesterol, 100 mg/dl in patients with hyperlipidemia and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;80: 111-5.
- Lal SM, Kalyal A. Effects of nicotinic acid and lovastatin in combination with cholestyramine in renal transplant patients. *Mol Med* 2002;9:580-4.
- Florentin M, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Colesevelam hydrochloride in clinical practice: a new approach in treatment of hypercholesterolemia. *Curr Med Res Opin* 2008;24:995-1009.
- Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, Sun S, LeBeaut AP, Sager PT, Veltri EP; Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2003;107:2409-15.
- Birjmohun RS, Kastelein JJ, Poldermans D, Stroes ES, Hostalek U, Assmann G. Safety and tolerability of prolonged-release nicotinic acid in statin-treated patients. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1707-13.
- Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing cholesterol (ARBITER) 2. A double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004;110: 3512-7.
- Paucullio P, Borgnino C, Paoletti R et al. Efficacy and safety of a combination of fluvastatin and bezafibrate in patients with mixed hyperlipidemia (FACT study). *Atherosclerosis* 2000;150:429-36.
- Reiner Z, Gali M, Hanževa ki M, Tedeschi-Reiner E. Concomitant use of statins and cytochrome P 450 inhibitors. *Lijec Vjesn* 2005;127:65-8.
- Zeman M, Zák A, Vecka M, Tvrzická E, Písaříková A, Stanková B. N-3 fatty acid supplementation decreases plasma homocysteine in diabetic dyslipidemia treated with statin/fibrate combination. *J Nutr Biochem* 2006;17:379-84.
- Reiner Z, Tedeschi-Reiner E, Stajminger G. The role of omega-3 fatty acids from fish in prevention of cardiovascular diseases. *Lijec Vjesn* 2007;129:350-5.
- Patterson D, Slack J. Lipid abnormalities in male and female survivors of myocardial infarction and their first-degree relatives. *Lancet* 1972;1:393-9.
- Brown BG, Hillger L, Zhao XQ, Poulin D, Albers JJ. Types of change in coronary stenosis severity and their relative importance in overall progression and regression of coronary disease. Observations from the FATS Trial. *Familial Atherosclerosis Treatment Study. Ann NY Acad Sci* 1995;748:407-17.
- Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, Soares-Weiser K, ChyeOoi T, Sears M, Yazdi F, Tsertsvadze A, Moher D. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. *Ann Intern Med* 2009;151: 622-30.
- Corsini A, Windler E, Farnier M. Colesevelam hydrochloride: usefulness of a specifically engineered bile acid sequestrant for lowering LDL-cholesterol. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:1-9.
- Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interaction with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:565-81.

8. Fármacos para el tratamiento de la hipertrigliceridemia

- Ford ES, Li C, Zhao G, Pearson WS, Mokdad AH. Hypertriglyceridemia and its pharmacologic treatment among US adults. *Arch Intern Med* 2009;169:572-9.
- Simes RJ, Voysey M, O'Connell R, Glasziou P, Best J, Scott R, Pardy C, Byth K, Sullivan D, Ehnholm C, Keech AC; FIELD Study Investigators. Effects of fenofibrate on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes after adjustment for use of statins and other drugs. *PLoS One* 2010;5:8580.
- Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJP, Stroes ESG. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:185-97.
- Remick J, Weintraub H, Setton R, Offenbacher J, Fisher E, Schwartzbard A. Fibrate therapy. An update. *Cardiol Rev* 2008;16:129.
- Jacobson TA, Miller M, Schaefer EJ. Hypertriglyceridemia and cardiovascular risk reduction. *Clin Ther* 2007;29:763-77.
- Kamanna VS, Kashyap ML. Nicotinic acid (niacin) receptor agonists: will they be useful therapeutic agents? *Am J Cardiol* 2007;100(suppl):53N-61N.
- Goldberg RB, Jacobson TA. Effects of niacin on glucose control in patients with dyslipidemia. *Mayo Clin Proc* 2008;83:470-8.
- McKenney JM, Sica D. Role of prescription omega-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia. *Pharmacotherapy* 2007;27:715-28.
- 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.
- Hartweg J, Farmer AJ, Holman RR, Neil A. Potential impact of omega-3 treatment on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:30-8.
- Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, Patsch W; Atherosclerosis Risk in Communities Study Group. Coronary heart disease prediction from 1 lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001;104:1108-13.
- Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975;231:360-81.
- Gille A, Bodor ET, Ahmed K, Offermanns S. Nicotinic acid: pharmacological effects and mechanisms of action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:79-106.
- Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Frohlich J, Cheung M, Heise N, Dowdy A, DeAngelis D, Fisher LD, Albers J. Lipid altering or antioxidant vitamins for patients with coronary disease and very low HDL cholesterol? The HDL-Atherosclerosis Treatment Study Design. *Can J Cardiol* 1998;Suppl A:6A-13A.

9. Fármacos que afectan a las lipoproteínas de alta densidad

- Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996;124(Suppl):S11-S20.
- Luc G, Bard JM, Ferrières J, Evans A, Amouyel P, Arveiler D, Fruchart JC, Ducimetière P. Value of HDL cholesterol, apolipoprotein A-I, lipoprotein A-I, and lipoprotein A-I/A-II in prediction of coronary heart disease: the PRIME Study. *Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1155-61.
- Chapman MJ. Therapeutic elevation of HDL-cholesterol to prevent atherosclerosis and coronary heart disease. *Pharmacol Ther* 2006;111:893-903.
- Wolfram RM, Brewer HB, Xue Z, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Waksman R. Impact of low high-density lipoproteins on one-year clinical events and one-year clinical outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction acute coronary syndrome treated with drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2006;98: 711-7.
- Genest JJ, McNamara JR, Salem DN, Schaefer EJ. Prevalence of risk factors in men with premature coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;67:1185-9.
- Kannel WB. High-density lipoproteins: epidemiologic profile and risks of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1983;52:9B-12B.
- Kontush HA, Chapman MJ. Functionally defective HDL: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation and atherosclerosis. *Pharmacol Rev* 2006;58:342-74.
- Le Goff W, Guerin M, Chapman MJ. Pharmacological modulation of cholesteryl ester transfer protein, a new therapeutic target in atherogenic dyslipidemia. *Pharmacol Ther* 2004;101:17-38.
- Chapman MJ, Le Goff W, Guerin M, Kontush A. CETP—at the heart of the action of lipid-modulating therapy with statins, fibrates, niacin and CETP inhibitors. *Eur Heart J* 2010;31:149-64.
- Hausenloy DJ, Yellon DM. Targeting residual cardiovascular risk: raising high-density lipoprotein cholesterol levels. *Heart* 2008;94:706-14.
- McTaggart F, Jones P. Effects of statins on high-density lipoproteins: a potential contribution to cardiovascular benefit. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008;22:321-38.
- Ashen MD, Blumenthal RS. Clinical practice. Low HDL cholesterol levels. *N Engl J Med* 2005;353:1252-60.
- Smilde TJ, Van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:577-81.
- Brewer HB Jr. Benefit-risk assessment of rosuvastatin 10 to 40 milligrams. *Am J Cardiol* 2003;92:23K-29K.
- Ballantyne CM, Herd JA, Ferlic LL, Dunn JK, Farmer JA, Jones PH. Influence of low HDL on progression of coronary artery disease and response to fluvastatin therapy. *Circulation* 1999;99:736-43.

- Fruchart JC, Staels B, Duriez P. The role of fibric acids in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2001;3:83–92.
- Chapman MJ. Fibrates in 2003: therapeutic action in atherogenic dyslipidaemia and future perspectives. *Atherosclerosis* 2003;171:1–13.
- Chapman MJ, Assmann G, Fruchart JC, Shepherd J, Sirtori C. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid—a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1253–68.
- Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA* 2007;298:786–98.
- Zambon A, Gervois P, Pauletto P, Fruchart JC, Staels B. Modulation of hepatic inflammatory risk markers of cardiovascular diseases by PPAR- α activators: clinical and experimental evidence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:977–86.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr., Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr., Stone NJ; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227–39.
- Alexander KP, Blazing MA, Rosenson RS, Hazard E, Aronow WS, Smith SC Jr., Ohman EM. Management of hyperlipidemia in older adults. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2009;14:49–58.
- Einarson TR, Metge CJ, Iskedian M, Mukherjee J. An examination of the effect of cytochrome P450 drug interactions of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors on health care utilization: a Canadian population-based study. *Clin Ther* 2002;24:2126–36.
- 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.
- Feldman T, Davidson M, Shah A, Maccubbin D, Meehan A, Zakson M, Tribble D, Veltri E, Mitchell Y. Comparison of the lipid-modifying efficacy and safety profiles of ezetimibe coadministered with simvastatin in older versus younger patients with primary hypercholesterolemia: a post hoc analysis of subpopulations from three pooled clinical trials. *Clin Ther* 2006;28:849–59.
- Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent? *Diabetes Care* 2005;28:1588–93.
- Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 diabetes as a 'coronary heart disease equivalent'. *Diabetes Care* 2005;28:2901–7.
- Preiss SR, Hwang S-J, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB, Savage PJ, Levy D, Fox CS. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham heart study, 1950 to 2005. *Circulation* 2009;7;1728–35.
- Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003;52:1210–4.
- Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Lawrenson RA, de Vries CS. Risk of myocardial infarction in men and women with type 2 diabetes in the UK: a cohort study using the General Practice Research Database. *Diabetologia* 2008;51:1639–45.
- Bonora E. The metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Med* 2006;38:64–80.
- Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death. *Am J Cardiol* 2007;99:403–14.
- Després J-P, Cartier A, Côté M, Arsenault BJ. The concept of cardiometabolic risk: bridging the fields of diabetology and cardiology. *Ann Med* 2008;40:514–23.
- Taskinen M-R. Type 2 diabetes as a lipid disorder. *Curr Mol Med* 2005;5:297–308.
- American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2009. *Diabetes Care* 2009;32:8–9, 29–31.
- Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, Haffner SM, Heine RJ, Horton ES, Kawamori R. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3671–89.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117–25.
- Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, Tulloch BR, Kendall DM, Fitz-Patrick D, Ganda OP, Rosenson RS, Buse JB, Robertson DD, Sheehan JP; Diabetes Multicenter Research Group. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2002; 162:1568–76.
- Retnakaran R, Zinman B. Type 1 diabetes, hyperglycaemia, and the heart. *Lancet* 2008;371:1790–9.
- Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, Raleigh VS, Lawrenson RA, Colhoun HM. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K.: a cohort study using the general practice research database. *Diabetes Care* 2006;29:798–804.
- ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolaemic hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LTL). *JAMA* 2002;288:2998–3007.
- Koren MJ, Hunninghake DB, on behalf of the ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1772–9.
- Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, Demetriadis DS, Kontopoulos AG. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goals versus usual care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Opin* 2002;4: 220–8.
- Sadek MM, Haddad T, Haddad H. The role of statins in chronic heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2009;24:167–71.
- Reiner Z. Statins in heart failure—a failure? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:397–401.
- Cleland JG, McMurray JVV, Kjekshus J, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Hjalmarsen Å, Korewicki J, Lindberg M, Ranjith N, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J. Plasma concentration of amino-terminal probrain natriuretic peptide in chronic heart failure. Prediction of cardiovascular events and interaction with the effects of rosuvastatin. A report from the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1850–9.

10. Manejo de las dislipemias en distintos contextos clínicos

- Barter PJ, Rye KA. Is there a role for fibrates in the management of dyslipidemia in the metabolic syndrome? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:39–46.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296–1305.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154–69.
- van der Graaf A, Kastelein JJ, Wiegman A. Heterozygous familial hypercholesterolaemia in childhood: cardiovascular risk prevention. *J Inher Metab Dis* 2009;32: 699–705.
- Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:338–46.
- DAD Study Group, Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, Thiébaud R, De Wit S, Kirk O, Fontas E, Law MG, Phillips A, Lundgren JD. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356:1723–35.
- 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.
- Whittall RA, Scartezini M, Li K, Hubbard C, Reiner Z, Abraha A, Neil HA, Dedoussis G, Humphries SE. Development of a high-resolution melting method for mutation detection in familial hypercholesterolaemia patients. *Ann Clin Biochem* 2010;47:44–55.
- Hadfield SG, Horara S, Starr BJ, Yazdgerdi S, Bhatnagar D, Cramb R, Egan S, Everdell R, Ferns G, Jones A, Marenah CB, Marples J, Prinsloo P, Sneyd A, Stewart MF, Sandle L, Wang T, Watson MS, Humphries SE. Are patients with familial hypercholesterolaemia well managed in lipid clinics? An audit of eleven clinics from the Department of Health Familial Hypercholesterolaemia Cascade Testing project. *Ann Clin Biochem* 2008;45:199–205.
- Staels B, Maes M, Zambon A. Fibrates and future PPAR α agonists in the treatment of cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:542–53.
- Mungall M, Gaw A, Shephard J. Statin therapy in the elderly. Does it make good clinical and economic sense? *Drugs Aging* 2003;20:263–75.
- Ducharme N, Radhama R. Hyperlipidemia in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2008; 24:471–87.
- Grundy SM, Cleeman JI, Rifkind BM, Kuller LH. Cholesterol lowering in the elderly population. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. *Arch Intern Med* 1999;159:1670–8.
- National Lipid Education Council. Treating dyslipidemia in the elderly: are we doing enough? *Lipid Management Newsletter* 1999;4:1.
- Kagansky N, Levy S, Berner Y, Rimon E, Knobler H. Cholesterol lowering in the older population: time for reassessment? *QJM* 2001;94:457–63.
- Lemaitre RN, Psaty BM, Heckbert SR, Kronmal RA, Newman AB, Burke GL. Therapy with hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) and associated risk of incident cardiovascular events in older adults: evidence from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:1395–1400.
- Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Bevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes G, Mehlsen J, Nieminen MS, O'Brien ET, Ostergren J; ASCOT Investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid lowering arm: extended observations 2 years after trial closure. *Eur Heart J* 2008;29:499–508.
- Aronow W. Treatment of older persons with hypercholesterolemia with and without cardiovascular disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56A(3): M138–M145.
- Dombrook-Lavender KA, Roth MT, Pieper JA. Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly. *Ann Pharmacother* 2003;37:1867–76.
- Kalantzi KJ, Milionis HJ, Mikhailidis DP, Goudevenos JA. Lipid lowering therapy in the elderly: is there a benefit? *Curr Pharm Des* 2006;12:3945–60.
- Ford I, Blauw GJ, Murphy MB, Shepherd J, Cobbe SM, Bollen EL, Buckley BM, Jukema JW, Hyland M, Gaw A, Lagaay AM, Perry IJ, Macfarlane P, Norrie J, Meinders AE, Sweeney BJ, Packard CJ, Westendorp RG, Twomey C, Stott DJ; The PROSPER Study Group. A Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2002;3:1–8.

- Heart Protection Study Collaborative Group. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, vascular disease risk, and cholesterol reduction among 20536 patients in the MRC/BHF heart protection study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:311–9.
- Farivar RS, Cohn LH. Hypercholesterolemia is a risk factor for bioprosthetic valve calcification and explantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:969–76.
- Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, Califf R. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008;359:1357–66.
- Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:99–104.
- Greenwood J, Steinman L, Zamvil SS. Statin therapy and autoimmune disease: from protein prenylation to immunomodulation. *Nat Rev Immunol* 2006;6:358–70.
- Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *Am Soc Nephrol* 2005;16:529–38.
- Parikh NI, Hwang S-J, Larson MG, Meigs JB, Levy D, Fox CS. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease. Overall burden and rates of treatment and control. *Arch Intern Med* 2006;166:1884–91.
- Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F262–F272.
- Kwan BCH, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1246–61.
- Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, Kestenbaum B, Ball A, Sherrard DJ, Stehman-Breen CO. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 2002;61:297–304.
- Andreucci VE, Fissel RB, Bragg-Gresham JL, Ethier J, Greenwood R, Pauly M, Wizemann V, Port FK. Dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS) data on medications in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004;44:61–7.
- Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2375–84.
- K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41:S1–S237.
- Tonelli M, Isles C, Craven T, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, Sacks FM, Furberg C, Cobbe SM, Simes J, West M, Packard C, Curhan GC. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation* 2005;112:171–8.
- Shepherd J, Kastelein JJP, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, Wilson DJ, Zuckerman A, Wenger NK. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the treating to new targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1131–9.
- Lal SM, Hewett JE, Petroski GF, Van Stone JC, Ross G Jr. Effects of nicotinic acid and lovastatin in renal transplant patients: a prospective, randomized, open-labeled crossover trial. *Am J Kidney Dis* 1995;25:616–22.
- Le VV, Racine N, Pelletier GB, Carrier M, Cossette M, White M. Impact of ezetimibe on cholesterol subfractions in dyslipidemic cardiac transplant recipients receiving statin therapy. *Clin Transplant* 2009;2:249–55.
- Crespo-Leiro MG, Paniagua MJ, Marzoga R, Grille Z, Naya C, Flores X, Rodríguez JA, Mosquera V, Franco R, Castro-Beiras A. The efficacy and safety of ezetimibe for treatment of dyslipidemia after heart transplantation. *Transplant Proc* 2008;40:3060–2.
- Jardine AG, Fellström B, Logan JO, Cole E, Nyberg G, Grönhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Maes B, Ambühl P, Olsson AG, Pedersen T, Holdaas H. Cardiovascular risk and renal transplantation: post hoc analyses of the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study. *Am J Kidney Dis* 2005;46:529–36.
- Lisik W, Schoenberg L, Lasky RE, Kahan BD. Statins benefit outcomes of renal transplant recipients on a sirolimus–cyclosporine regimen. *Transplant Proc* 2007;39:3086–3092.
- Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285:2481–5.
- Kapoor AS, Kanji H, Buckingham J, Devereaux PJ, McAlister FA et al. Strength of evidence for perioperative use of statins to reduce cardiovascular risk: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2006;333:1149–52.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–504.
- Vergouwen MDL, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YBWM. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2008;39:497–502.
- Escaut L, Monsuez JJ, Chironi G, Merad M, Teicher E, Smadja D, Simon A, Vittecoq D. Coronary artery disease in HIV infected patients. *Intensive Care Med* 2003;29:969–73.
- Barbaro G, Di Lorenzo G, Cirelli A, Grisorio B, Lucchini A, Hazra C, Barbarini G. An open-label, prospective, observational study of the incidence of coronary artery disease in patients with HIV infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Ther* 2003;25:2405–18.
- Dube MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, Henry WK, Currier JS, Sprecher D, Glesby MJ; Adult AIDS Clinical Trials Group Cardiovascular Subcommittee; HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidaemia therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003;37:613–27.
- Boccarda F, Simon T, Lacombe K, Cohen A, Laloux B, Bozec E, Durant S, Girard PM, Laurent S, Boutouyrie P. Influence of pravastatin on carotid artery structure and function in dyslipidemic HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *AIDS* 2006;20:2395–8.
- Tedeschi-Reiner E, Reiner Ž, Sonicki Z. Atherosclerosis and retinal arteries in men: role of serum lipoproteins and apoproteins. *Croat Med J* 2004;45:333–7.
- Gree ML. Evaluation and management of dyslipidaemia in patients with HIV infection. *J Gen Intern Med* 2002;17:797–810.
- Palacios R, Santos J, García A, Castells E, González M, Ruiz J, Márquez M. Impact of highly active antiretroviral therapy on blood pressure in HIV-infected patients. A prospective study in a cohort of naive patients. *HIV Med* 2006;7:10.
- Naukkarinen J, Ehnholm C, Peltonen L. Genetics of familial combined hyperlipidemia. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:285–90.
- Plaisier CL, Horvath S, Huertas-Vazquez A, Cruz-Bautista I, Herrera MF, Tusie-Luna T, Aguilar-Salinas C, Pajukanta P. A systems genetics approach implicates USF1, FADS3 and other causal candidate genes for familial combined hyperlipidemia. *PLoS Genet* 2009;5:e1000642.
- Petersen LK, Christensen K, Kragstrup J. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCT's on cholesterol and mortality in 80+ year olds. *Age Ageing* 2010;39:674–80.

11. Determinación de lípidos y enzimas en pacientes en tratamiento hipolipemiente

- Smellie WSA. Testing pitfalls and summary of guidance in lipid management. *BMJ* 2006;333:83–6.
- Grover SA, Coupal L, Hu XP. Identifying adults at increased risk of coronary disease. How well do the current cholesterol guidelines work? *JAMA* 1995;274: 801–6.
- Nam BH, Kannel WB, D'Agostino RB. Search for an optimal atherogenic lipid risk profile: from the Framingham Study. *Am J Cardiol* 2006;97:372–5.
- Glaziov PP, Irwig L, Heritier S, Simes J, Tonkin A. Monitoring cholesterol levels: measurement error or true change? *Ann Intern Med* 2008;148:656–61.

12. Cómo mejorar la adherencia a los cambios en el estilo de vida y el cumplimiento del tratamiento farmacológico

- Atella V, Brady A, Catapano AL, Critchley J, Graham IM, Hobbs FD, Leal J, Lindgren P, Vanuzzo D, Volpe M, Wood D, Paoletti R. Bridging science and health policy in cardiovascular disease: focus on lipid management. *Atherosclerosis Suppl* 2009;10:3–21.
- Tsevat J, Kuntz KM, Orav EJ, Weinstein MC, Goldman L; International Society of Technology Assessment in Health Care. Meeting. Cost-effectiveness and the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. *Annu Meet Int Soc Technol Assess Health Care* 1997;13:102.
- Reiner Z. How to improve cardiovascular diseases prevention in Europe? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:451–4.
- World Health Organization. Needs and Priorities in Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention in Patients with Coronary Heart Disease. WHO Technical Report Series 831. Geneva: WHO; 1993.
- Report on a Seminar, Noordwijk aan Zee. The Rehabilitation of Patients with Cardiovascular Diseases. Copenhagen: WHO, Regional Office for Europe, 1969.
- Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1: CD001800.
- Taylor R, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:682–92.
- McAlister FA, Lawson FME, Teo KK, Armstrong PW. Randomised trials of secondary prevention programmes in coronary heart disease: systematic review. *BMJ* 2001;323:957–62.
- Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005; 143:659–72.
- EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in 8 European countries. *Lancet* 2009;373:929–40.
- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, Heidrich J, De Backer G; EUROASPIRE II Study Group. Cardiac rehabilitation for coronary patients: lifestyle, risk factor and therapeutic management. Results from the EUROASPIRE II survey. *Eur Heart J* 2004;6(suppl 1):17–26.
- De Sutter J, De Bacquer D, Kotseva K, Sans S, Pyörälä K, Wood D, De Backer G; EUROASPIRE II Study Group. Screening of family members of patients with premature coronary heart disease. Results from the EUROASPIRE II family survey. *Eur Heart J* 2003;24:249–57.
- Ebrahim S, Davey Smith G. Systematic review of randomised controlled trials of multiple risk factor interventions for preventing coronary heart disease. *BMJ* 1997;314:1666–74.
- Ebrahim S, Beswick A, Burke M, Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4:CD001561.
- Goble A, Jackson B, Phillips P, Race E, Oliver RG, Worcester MC. The Family Atherosclerosis Risk Intervention Study (FARIS): risk factor profiles of patients and their relatives following an acute cardiac event. *Austr N Z J Med* 1997;27: 568–77.

- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362: 1527–45.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:1410–9.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood-pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008;336:1121–3.
- Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308:367–72.
- Wood DA, Kotseva K, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, Connolly S, De Bacquer D et al. EUROACTION: a European Society of Cardiology demonstration project in preventive cardiology. A cluster randomised controlled trial of a multidisciplinary preventive cardiology programme for coronary patients, asymptomatic high risk individuals and their families. Summary of design, methodology and outcomes. *Eur Heart J* 2004;6(Suppl J):J3–J15.
- Reiner Z, Mihatov Š, Miličić D, Bergovec M, Planinc D, on behalf of the TASPIC-CRO Study Group Investigators. Treatment and secondary prevention of ischemic coronary events in Croatia (TASPIC-CRO study). *Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil* 2006;13:646–54.
- Wahl LM, Nowak MA. Adherence and drug resistance: predictions for therapy outcome. *Proc R Soc B: Biol Sci* 2000;267:835–43.