

# ARTÍCULO DE REVISIÓN

## EL COLESTEROL Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: UNA RELACIÓN QUE PODEMOS INTERRUMPIR

### CHOLESTEROL AND CARDIOVASCULAR DISEASE: A BREAKABLE RELATIONSHIP

**Autores:**

*Ballarín Naya L, Alarcón Serrano P,  
Casasnovas Lenguas JA*

Unidad de Prevención Cardiovascular.  
Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón.  
Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología  
C/. Domingo Miral, s/n. 50 009 Zaragoza

**Correspondencia:**

José Antonio Casasnovas Lenguas  
Email: [jacasas@unizar.es](mailto:jacasas@unizar.es)

## RESUMEN

El colesterol, en Occidente, ha pasado a ser un elemento fundamental en el metabolismo humano a un problema de salud pública, fundamentalmente cardiovascular, de primer orden.

Conforme ha avanzado el conocimiento de su papel en la génesis, desarrollo y complicaciones de las enfermedades cardiovasculares, también ha crecido, de forma paralela, la capacidad de limitar su concentración en sangre con distintos medicamentos.

Las distintas sociedades científicas que se ocupan de la prevención cardiovascular han ido publicando periódicamente recomendaciones y documentos de consenso sobre cómo, cuando y cuanto intervenir con medicinas para el control del colesterol.

Esta revisión intenta ser una puesta al día de esa información para centrar el tema del abordaje terapéutico de la hipercolesterolemia en nuestro medio.

## SUMMARY

Cholesterol, in developed countries, has become a main cardiovascular public health problem.

As the understanding of their role in the genesis, development and complications of cardiovascular diseases has increased, the ability to limit its blood levels concentration with different drugs has also parallely improved.

Different scientific societies dealing with cardiovascular prevention recommendations have published regularly consensus documents of how, when and why to use medicines for cholesterol control.

This review aims to be an update of this information to focus the therapeutic hypercholesterolemia approach in our environment.

## INTRODUCCIÓN

En la década de los años 70, al hablar de dislipemia, incluso de hipercolesterolemia, explicábamos una serie de enfermedades metabólicas que cursaban con aumentos llamativos del colesterol o de los triglicéridos y que afectaban a unos pocos pacientes en cada comunidad. Conforme hemos avanzado en el conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares y de la aterotrombosis, hemos asistido al nacimiento y

crecimiento de la convicción de que, bajo ese estricto punto de vista, la gran mayoría de los ciudadanos de las sociedades desarrolladas somos ahora catalogados como dislipémicos o hipercolesterolémicos. Vamos a hacer un pequeño alto para repasar y reflexionar lo que hemos conocido sobre el colesterol, su papel en la aterosclerosis y en las enfermedades cardiovasculares y las distintas posibilidades de tratamiento, muy eficaces casi todas, que tenemos ya en la actualidad y que, posiblemente, consigan cambiar de forma radical la incidencia y la prevalencia de la epidemia del siglo XX y XXI: la enfermedad cardiovascular.

Haciendo una reflexión antropológica, el hombre es el único animal mamífero que sus primeros dos o tres años de vida ha duplicado su LDL-colesterol que tenía al nacer. Nos encontramos en una era en la que un porcentaje no despreciable de población tiene unos niveles de colesterol muy elevados según datos obtenidos en diferentes estudios epidemiológicos. Entre el 20 y 25% de los adultos en edades medias presentan un colesterol total superior a 250mg/dl y entre el 50 y el 60% se sitúan por encima de 200mg/dl. En la práctica clínica uno de cada cuatro pacientes está diagnosticado de dislipemia en atención primaria<sup>1</sup>. En nuestro entorno, y en trabajadores activos de la cohorte del Aragon Workers' Health Study<sup>2</sup>, encontramos un colesterol sérico medio de 212,4 ( $\pm$  37,6) mg/dL. Esto tiene implicaciones fisiopatológicas en la aparición de eventos cardiovasculares definiéndolo como un verdadero problema de salud pública. En el estudio INTERHEART, la dislipemia fue el principal factor de contribución al riesgo poblacional para el desarrollo de infarto de miocardio junto con otros ocho factores<sup>3</sup>.

A pesar de ello, la dislipemia aterogénica está subestimada y, en consecuencia, infratratada en la práctica clínica, por ello es necesario un consenso multidisciplinario basado en la mejor evidencia disponible y experiencia de un amplio abanico de profesionales destinados a optimizar la prevención, la detección precoz, la valoración diagnóstica, el abordaje terapéutico y el seguimiento clínico en los distintos ámbitos asistenciales del sistema sanitario<sup>4</sup>.

Las medidas higiénico-dietéticas deben ser la primera opción del tratamiento hipolipemiante antes de comenzar con tratamiento farmacológico a excepción

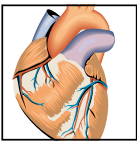
de los pacientes de riesgo muy alto y concentraciones de c-LDL superiores a 100mg/dl, donde se debe comenzar de manera simultánea con el tratamiento farmacológico<sup>5</sup>. La estrategia poblacional, basada en la educación sobre medidas higiénico-dietéticas, es la que permite una mayor reducción de la mortalidad y son las mismas que para el tratamiento del síndrome metabólico.

Encontramos las siguientes medidas higiénico-dietéticas en el tratamiento de la dislipemia y prevención cardiovascular<sup>6</sup>:

- Grasa saturada <7% del total de calorías totales y, al menos, <10%
- Grasa diferente a la monoinsaturada < 20%
- Ácidos grasos trans <1 % del total de calorías totales
- Colesterol < 200mg/día, y, al menos, <300mg/día
- Consumo habitual de aceite de oliva
- Frutos secos diariamente (30g/día)
- Fitoesteroles o fitoestanoles, 2g al día (pueden estar indicados en prevención primaria en sujetos con riesgo cardiovascular bajo o moderado, cifras de c-LDL no muy lejos de objetivos terapéuticos, o reticentes a tomar fármacos)
- Sustituir hidratos de carbono simples y bebidas ricas en fructosa, por hidratos de carbono complejos (legumbres, frutas, verduras...)
- Fibra vegetal 20-30g/día
- Consumo de sal < 5g/día
- Actividad física: adaptada a la edad y situación clínica, pero al menos 30 minutos al día de intensidad moderada
- Alimentos ricos en ácidos grasos omega-3 al menos 2 veces por semana

## USO DEL COLESTEROL

El colesterol es precursor de numerosas sustancias indispensables para el organismo como son las vitaminas A,D,E y K, las hormonas sexuales como la progesterona, los estrógenos y la testosterona. También es precursor de las hormonas corticosteroideas como el cortisol y la aldosterona. A su vez, participa en numerosas funciones formando parte de la membrana celular o las balsas de lípidos así como en la absorción de algunos nutrientes lipídicos mediante la síntesis de las sales biliares.

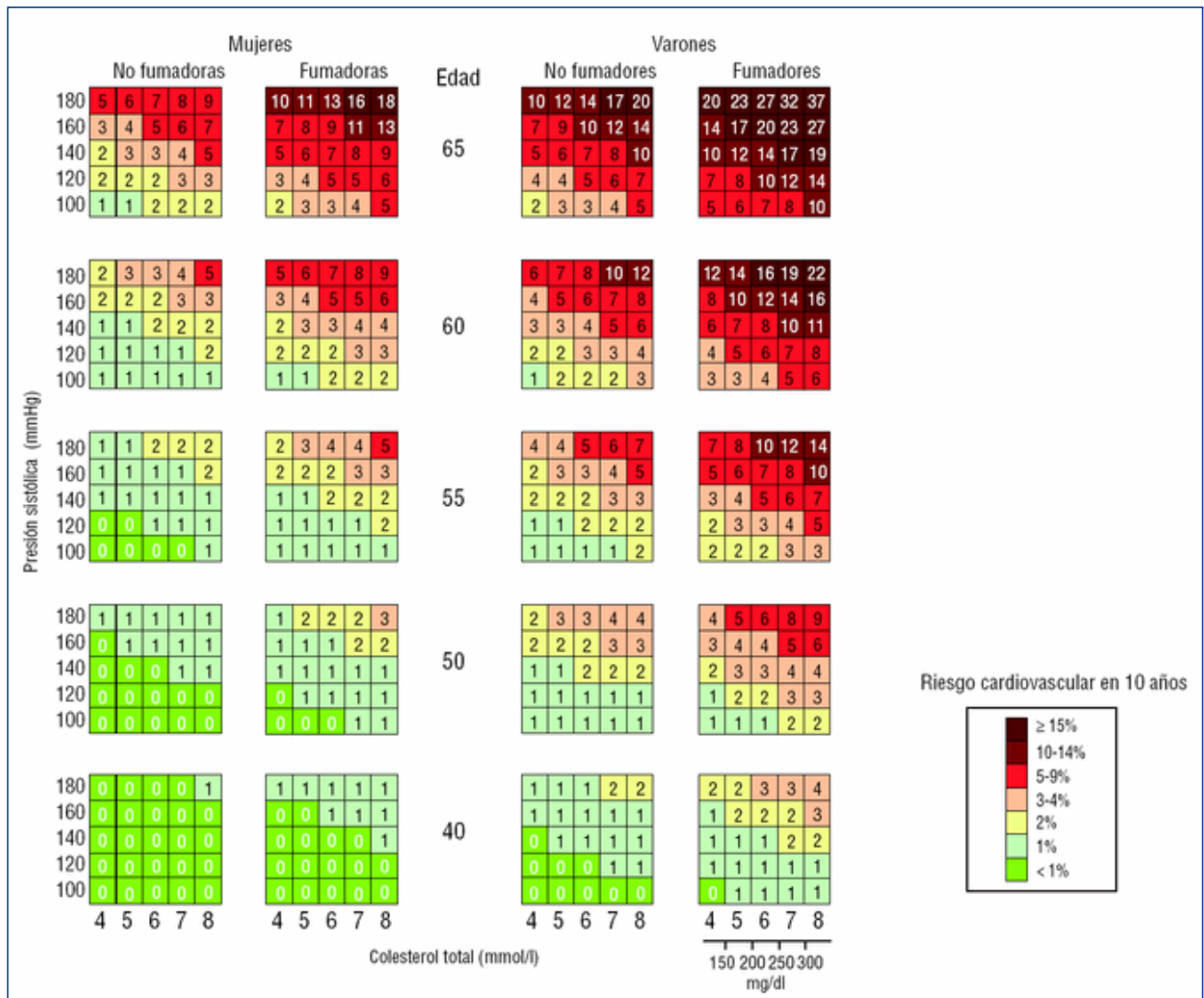


## RECOMENDACIONES O GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Existen dos guías de actuación, la europea y la estadounidense. La primera está basada en el riesgo obtenido a través del baremo SCORE que es un algoritmo basado en cohortes europeas y que está ajustado para países del área mediterránea. Se riges en calcular el riesgo teórico de sufrir un accidente cerebrovascular en diez años a través de cuatro parámetros: la edad, el hábito tabáquico, las cifras de colesterol y la tensión arterial, y está calibrado

para la población de España. De esta manera se dividen a los pacientes en cuatro grupos: riesgo muy alto, riesgo alto, riesgo moderado y riesgo bajo.

Los pacientes que integran el grupo de riesgo muy alto corresponden a aquellos que cumplen alguno de estos requisitos: tener un diagnóstico de una enfermedad cardiovascular documentada (clínica o en imagen), diabetes tipo 2, diabetes tipo 1 con lesión orgánica, una insuficiencia renal crónica con  $FGe < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  o un riesgo calculado en las tablas SCORE  $> 10\%$ . En



**Figura 1:** Tabla SCORE calibrada para España del riesgo estimado de mortalidad cardiovascular aterosclerótica en 10 años, para valores específicos de presión arterial sistólica y colesterol total, según hábito tabáquico, sexo y edad. Obtenida de <http://www.revespcardiol.org/es/calibracion-tabla-score-riesgo-cardiovascular/articulo/13106180/>

riesgo alto estarían incluidas aquellas personas con un factor de riesgo patológico como por ejemplo una hipercolesterolemia familiar o un riesgo SCORE entre el 5 y 10 %, el riesgo moderado serían aquellas que tuviesen un riesgo SCORE entre el 1 y 5% y finalmente las de bajo riesgo corresponderían a aquellas con un SCORE <1%<sup>3</sup>.

Por el contrario, las guías americanas se basan, a partir de los resultados de diferentes ensayos clínicos, en decidir en qué pacientes las estatinas, tratamiento base para la hipercolesterolemia, funcionan y previenen las complicaciones. Se parte de cuatro grupos que son el objeto que se beneficia de la terapia preventiva de las estatinas. El grupo 1 corresponde a aquellos sujetos que ya han sufrido una enfermedad cardiovascular, el grupo 2 a los sujetos con hipercolesterolemias primarias con cifras de colesterol LDL superiores a 190mg/dl, el 3 los que tengan diabetes mellitus y finalmente el 4 a aquellos que el cálculo de riesgo a 10 años (según el nuevo baremo) superiores a 7,5%. En función de estos grupos se decide la intensidad del tratamiento estatínico.

Los objetivos para la reducción de la dislipemia se basan en la disminución de las cifras de colesterol total, pero sobre todo del colesterol LDL. Los propósitos terapéuticos para el colesterol LDL varían según el riesgo que presente el sujeto. Así, se deberá conseguir unos valores inferiores a 100mg/dl en los pacientes de riesgo elevado (o incluso menores, si es factible 70 mg/dl), menor de 130 mg/dl en los de riesgo intermedio y menor de 160mg/dl en los de riesgo bajo. Los individuos con diabetes mellitus tipo 2 o tipo 1, con microalbuminuria, tienen unos objetivos que se asimilan a los considerados de alto riesgo.

La Guía de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Arteriosclerosis redactan una serie de recomendaciones sobre la monitorización de lípidos, enzimas hepáticas y musculares que se deben llevar a cabo en pacientes sometidos a terapia hipolipemiente<sup>5,6</sup>.

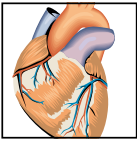
- Con respecto a la cuantificación lipídica se aconseja la realización de como mínimo cuatro determinaciones (dos antes de iniciar el tratamiento y las dos siguientes a las 8 y 16 semanas respectivamente del inicio del tratamiento). Finalmente se aconseja una anualmente tras el alcance del objetivo terapéutico como forma de control.

- Con respecto a la monitorización de enzimas hepáticas y musculares, se centrará en la determinación de ALT y en la de CK. Como control se aconseja una determinación de cada una antes del inicio del tratamiento. Se recomienda una segunda determinación a las 8 semanas tras el inicio del tratamiento y las siguientes anualmente en el caso de concentraciones inferiores a 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Si los niveles apareciesen iguales o superiores a 3 LSN, se debería suspender la administración de fármacos o reducir la dosis y realizar una determinación en 4-6 semanas. En este último caso es importante prestar mayor cautela a la hora de la reintroducción de la terapia después de que los valores de ALT vuelvan a la normalidad. Respecto a la CK no se debería continuar con la terapia hipolipemiente en el caso de aparecer una concentración superior a 5 veces LSN y, convendría estudiar la causa. En este supuesto es importante analizar la función renal y monitorizar CK cada dos semanas. No olvidar que puede aparecer un ascenso transitorio de CK por otras razones como el esfuerzo o el ejercicio intenso. También, considerar causas secundarias de miopatía si CK continúa elevada. Durante el tratamiento no es necesaria la monitorización de CK, salvo si aparecen mialgias.

Ante un paciente con dislipemia, antes de comenzar con el tratamiento hipolipemiente, se debe conocer el riesgo cardiovascular del sujeto a través por ejemplo del logaritmo SCORE, en segundo lugar, marcar un objetivo lipídico; y por último, se establecerá un plan terapéutico. Para establecer el objetivo lipídico debemos tener en cuenta que el propósito principal se centra en el c-LDL, pero en aquellos sujetos con triglicéridos superiores a 200mg/dl debemos calcular el no c-HDL (colesterol total - c-HDL) y tendremos en cuenta ambos parámetros. El objetivo terapéutico para el no c-HDL será 30mg/dl más alto que el valor del objetivo c-LDL<sup>7</sup>.

En función de clasificación de riesgo encontramos los siguientes objetivos terapéuticos<sup>7</sup>:

- En pacientes de riesgo muy alto o un SCORE >10% el objetivo lipídico sería 70 mg/dl de c-LDL.
- En el grupo de riesgo alto correspondiente con un SCORE entre el 5-10% el objetivo c-LDL sería 100mg/dl.



- En pacientes con riesgo moderado (SCORE 1-5%) el propósito aconsejable es de 115 mg/dl de c-LDL.
- Finalmente, en el grupo de bajo riesgo (SCORE <1%) el objetivo correspondería con un c-LDL de 130 mg/dl.

## ESTATINAS

Las estatinas continúan siendo el pilar fundamental de los tratamientos hipolipemiantes para aquellos pacientes en riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. No existe una estatina de preferencia y debemos elegirla en relación con su potencia, seguridad y coste. En el caso de aparecer efectos indeseados, existen otras alternativas como asociar varias estatinas disminuyendo la dosis, prescribir dosis intermitentes o añadir otros agentes no estatínicos como fibratos, secuestradores de ácidos biliares, ezemítiva, omega 3, inhibidores de PCSK9<sup>8</sup>.

Conseguir cifras de colesterol LDL inferiores a 100 ó 70 mg/dl en monoterapia es difícil a pesar de utilizar estatinas de alta potencia y a dosis altas, por eso, cada vez se utiliza más la terapia de combinación<sup>4,9,10</sup>

## MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de las estatinas es la inhibición competitiva de la HMG-CoA reductasa cuyo efecto principal es la reducción de las c-LDL. Existen distintos tipos de estatinas que difieren en la dosis y el porcentaje de disminución de las c-LDL.

En general por cada 40mg/dl de disminución de colesterol LDL se disminuye un 10% la mortalidad y un 20% la mortalidad por cardiopatía isquémica, un 23% las complicaciones coronarias graves y un 17% los ictus<sup>11,12,13</sup>. Estos datos concuerdan en un 85% de profesionales (internistas, cardiólogos, médicos de familia y endocrinos) que fueron incluidos en un estudio tipo Delphi donde se les preguntaron acerca de varias cuestiones relacionadas con la dislipemia aterogénica<sup>4</sup>.

Este beneficio deriva de algunos de los efectos pleiotrópicos de las estatinas como su capacidad para revertir las lesiones a nivel de las arterias, sobre todo a nivel coronario, o mejorar la disfunción endotelial. También estimulan la liberación de óxido nítrico que produce vasodilatación y disminuye la liberación de radicales libres de oxígeno. Reduce la respuesta inflamatoria

y estabiliza las placas de aterosclerosis impidiendo que los macrófagos capten lípidos<sup>14</sup>.

## EFFECTOS SECUNDARIOS

Un significativo número de pacientes (alrededor del 10%) desarrollan intolerancia a las estatinas<sup>15,16</sup> y aproximadamente entre el 1 y 2 % desarrollan graves efectos secundarios como la miositis o la elevación de las enzimas hepáticas<sup>17</sup>.

La miopatía forma parte de uno de los efectos secundarios más frecuentes y se pueden dividir en varios grados de gravedad en función de las alteraciones analíticas de la CK. Pueden aparecer síntomas que cursan sin la elevación de la CK como la mialgia, con una elevación de CK pero no superando en 10 veces LSN como es la miositis y finalmente la rabdomiolisis que supera en 10 veces el límite normal. Aproximadamente los síntomas aparecen 6 meses después del comienzo del tratamiento e incluyen calambres musculares, rigidez y debilidad<sup>18</sup> afectando entre el 0,3 y el 33% de la población. De ese porcentaje el 38% de los sujetos experimentan dolor muscular que les impide realizar esfuerzos moderados y el 4% son incapaces de ir a trabajar y permanecen en cama debido a los síntomas. Entre varias estatinas estudiadas la que posee un menor porcentaje de miopatía (5,1%) es la fluvastatina XL.

Las estatinas causan en una ínfima proporción, un aumento asintomático de transaminasas que no va ligado a lesión hepática y se resuelve espontáneamente en el 70% de los casos. A pesar de que la FDA no aconseja la medición rutinaria, la Sociedad Europea de Arteriosclerosis y en la Guía Europea indican una serie de cuantificaciones anteriormente explicadas<sup>5,6</sup>.

Con respecto al desarrollo de diabetes mellitus varios metaanálisis han demostrado que existe un riesgo significativo de padecerla, aproximadamente en el 9% de los casos<sup>19,20</sup>. Sin embargo, teniendo en cuenta el descenso de episodios coronarios gracias a las estatinas, se deben de seguir utilizando como tratamiento. Las estatinas que causan un mayor riesgo de incidencia de diabetes mellitus comparadas con la pravastatina son atorvastatina, simvastatina y rosuvastatina pero no la fluvastatina ni la lovastatina<sup>21</sup>.

Existe una ligera controversia acerca de los efectos renales. Hay estudios que defienden que no hay



evidencia de que causen efectos indeseados, no obstante, un reciente estudio explica que hay una mayor tasa de ingresos hospitalarios por fracaso renal agudo en la fase inicial del tratamiento con estatinas de alta potencia <sup>22</sup>.

Con respecto a los efectos neurológicos se separan en dos grupos, los referentes al sistema nervioso central y los referentes al sistema nervioso periférico. Con respecto al primer grupo, no está claro si existe relación entre las estatinas y la demencia y/o la disfunción cognitiva. Respecto a la neuropatía periférica se cree que existe una relación que por ahora no ha sido demostrada.

Existe una serie de factores de riesgo que hay que tener en cuenta antes de comenzar con un tratamiento estatínico. En caso de que el sujeto posea alguno, es recomendable comenzar con dosis moderadas y ser cautelosos. Los factores de riesgo incluyen comorbilidades como disfunción hepática o renal, historia de intolerancia a alguna estatina o trastorno muscular, elevación x3 LSN de la enzima ALT, fármacos que interactúen con las estatinas, edad superior a 75 años, antecedente de accidente cerebrovascular o pariente asiático<sup>9</sup>.

La mayoría de sujetos con cardiopatía son también pacientes pluripatológicos los cuales toman numerosos tratamientos, que por un lado, son muy protectores, pero también interactúan con las estatinas. Este mecanismo se explica por medio de la inhibición de enzimas como la CYP3A4, la GpP y la proteína OATP1B1. Esto implica que a veces sea imposible la prescripción a dosis máximas por el riesgo de aparición de efectos indeseados.

Debido a su mayor frecuencia de aparición, existe una serie de factores de riesgo a los que se debería prestar mayor atención y se dividen en intrínsecos y extrínsecos<sup>8</sup>.

- Como factores intrínsecos se encuentran la edad por encima de 75-80 años, el sexo femenino, la raza asiática, un IMC bajo, fragilidad, antecedente de mialgia sin causa evidente conocida, de miopatía, de CK elevada, de intolerancia a las estatinas. También el antecedente familiar de miopatía y de miopatía en relación con las estatinas, la miopatía metabólica, la insuficiencia renal severa, la insuficiencia hepática descompensada, el déficit de vitamina D, el hipotiroidismo (tratado

o no), la diabetes mellitus y los polimorfismos en isoenzimas CYP.

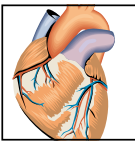
- Como posibles factores extrínsecos existe las altas dosis de estatinas, el tipo de estatina prescrita (mayor riesgo: simvastatina y atorvastatina), los hábitos tóxicos como el alcohol, la cocaína, las anfetaminas, los fármacos como los fibratos, el ácido nicotínico, la amiodarona, el verapamilo, la warfarina, la ciclosporina, los antipsicóticos, los macrólidos, los antifúngicos azoles, los inhibidores de proteasa y la nefazodona. También la ingesta diaria de más de 250ml de zumo de pomelo, el antecedente de cirugía con excesiva demanda metabólica y el ejercicio físico intenso.

### OPTIMIZACIÓN FÁRMACO-ECONÓMICA DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA CON ESTATINAS

Actualmente se conoce que existe un control subóptimo de algunas enfermedades crónicas en fases asintomáticas, adquiriéndose el término de inercia terapéutica. Esto quiere decir que no se llegan a alcanzar los objetivos terapéuticos pautados, en este caso, los niveles de c-LDL<sup>23</sup>. Estudios realizados en España<sup>24</sup> y en Europa<sup>25,26</sup> ponen de manifiesto estos resultados cuyos datos más desfavorables hacen alusión a los pacientes de muy alto riesgo o con ECV establecida obteniendo sólo en el 30% de los pacientes el objetivo marcado, en el 67% de los pacientes con riesgo alto, y en el 74% y 86% de los de moderado y bajo riesgo respectivamente. Esto hace cuestionarnos acerca de las posibles causas que pueden explicar el escaso control del c-LDL, entre las que se encuentran la organización del sistema sanitario, la no adherencia por parte del paciente al tratamiento o lo referente al acto médico<sup>27,28</sup>.

Existen distintas estatinas que nos ofrecen diferentes potencias reductoras de colesterol LDL (entre el 20 y el 57%), y se comercializan cuatro dosis distintas. Se han utilizado varios estudios y metaanálisis para crear tablas y gráficos que representen la relación entre la efectividad en el descenso de colesterol y las diferentes estatinas que existen<sup>10,29,30,31</sup>:

- La Fluvastatina se comercializa en 20mg, 40mg y en 80mg y, la efectividad reductora en % de c-LDL es 21, 27 y 33 % respectivamente.



- La Pravastatina se comercializa en dosis de 10, 20, 40 y 80 mg y la potencia reductora es de 20,24,29 y 33 % respectivamente.
- La Lovastatina se comercializa las mismas dosis que la anterior estatina y su % es de 21,29,37 y 44.
- La Simvastatina tiene preparados en dosis igual que la anterior y sus % de reducción son 27,33,37 y 42.
- La Atorvastatina está disponible en las mismas dosis que la anterior y tiene un porcentaje superior correspondiente con 37,43,47 y 55 % respectivamente.

| LDL paciente |      |           |                  | Riesgo muy alto:<br>c-LDL < 70 mg/dL |           |                  | LDL  |           |                  | Riesgo alto:<br>c-LDL < 100 mg/dL |           |                  | LDL  |           |         | Riesgo moderado:<br>c-LDL < 130 mg/dL |           |         | LDL  |           |         | Riesgo bajo:<br>c-LDL < 160 mg/dL |           |         |
|--------------|------|-----------|------------------|--------------------------------------|-----------|------------------|------|-----------|------------------|-----------------------------------|-----------|------------------|------|-----------|---------|---------------------------------------|-----------|---------|------|-----------|---------|-----------------------------------|-----------|---------|
| mmol/L       | mg/L | % ↓ c-LDL | Fármaco          | mg/L                                 | % ↓ c-LDL | Fármaco          | mg/L | % ↓ c-LDL | Fármaco          | mg/L                              | % ↓ c-LDL | Fármaco          | mg/L | % ↓ c-LDL | Fármaco | mg/L                                  | % ↓ c-LDL | Fármaco | mg/L | % ↓ c-LDL | Fármaco | mg/L                              | % ↓ c-LDL | Fármaco |
| 7,8          | 300  | 77,0      | Rosuvastatina 40 | 300                                  | 67,0      | Rosuvastatina 20 | 300  | 57,0      | Simvastatina 40  | 300                               | 47,0      | Rosuvastatina 20 |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 7,6          | 295  | 76,6      | + Ezetimiba      | 295                                  | 66,4      | + Ezetimiba      | 295  | 56,3      | + Ezetimiba      | 295                               | 46,1      |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 7,5          | 290  | 76,2      |                  | 290                                  | 65,9      | Rosuvastatina 10 | 290  | 55,5      |                  | 290                               | 45,2      | Rosuvastatina 10 |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 7,4          | 285  | 75,8      |                  | 285                                  | 65,3      | + Ezetimiba      | 285  | 54,7      | Atorvastatina 80 | 285                               | 44,2      |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 7,2          | 280  | 75,4      |                  | 280                                  | 64,6      |                  | 280  | 53,9      |                  | 280                               | 43,2      |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 7,1          | 275  | 74,9      | Atorvastatina 80 | 275                                  | 64,0      |                  | 275  | 53,1      |                  | 275                               | 42,2      |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 7,0          | 270  | 74,4      | + Ezetimiba      | 270                                  | 63,3      |                  | 270  | 52,2      |                  | 270                               | 41,1      | Simvastatina 80  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 6,9          | 265  | 74,0      |                  | 265                                  | 62,6      |                  | 265  | 51,3      | Rosuvastatina 20 | 265                               | 40,0      |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 6,7          | 260  | 73,5      |                  | 260                                  | 61,9      | Simvastatina 80  | 260  | 50,4      |                  | 260                               | 38,8      |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 6,6          | 255  | 72,9      |                  | 255                                  | 61,2      | + Ezetimiba      | 255  | 49,4      |                  | 255                               | 37,6      |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 6,6          | 254  | 72,8      |                  | 254                                  | 61,0      |                  | 254  | 49,2      |                  | 254                               | 37,4      |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 6,5          | 250  | 72,4      |                  | 250                                  | 60,4      |                  | 250  | 48,4      |                  | 250                               | 36,4      | Simvastatina 40  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 6,3          | 245  | 71,8      |                  | 245                                  | 59,6      |                  | 245  | 47,3      |                  | 245                               | 35,1      |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 6,2          | 240  | 71,3      |                  | 240                                  | 58,8      |                  | 240  | 46,3      |                  | 240                               | 33,8      |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 6,2          | 239  | 71,1      |                  | 239                                  | 58,6      |                  | 239  | 46,0      | Rosuvastatina 10 | 239                               | 33,5      |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 6,1          | 235  | 70,6      |                  | 235                                  | 57,9      |                  | 235  | 45,1      |                  | 235                               | 32,3      | Simvastatina 20  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 5,9          | 230  | 70,0      | Rosuvastatina 20 | 230                                  | 57,0      | Simvastatina 40  | 230  | 43,9      |                  | 230                               | 30,9      |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 5,8          | 225  | 69,3      | + Ezetimiba      | 225                                  | 56,0      | + Ezetimiba      | 225  | 42,7      |                  | 225                               | 29,3      |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 5,7          | 220  | 68,6      |                  | 220                                  | 55,0      | Atorvastatina 80 | 220  | 41,4      | Simvastatina 80  | 220                               | 27,7      |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 5,7          | 219  | 68,5      |                  | 219                                  | 54,8      |                  | 219  | 41,1      |                  | 219                               | 27,4      |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 5,6          | 218  | 68,3      |                  | 218                                  | 54,6      |                  | 218  | 40,8      |                  | 218                               | 27,1      |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 5,6          | 215  | 67,9      |                  | 215                                  | 54,0      |                  | 215  | 40,0      |                  | 215                               | 26,0      | Simvastatina 10  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 5,5          | 211  | 67,3      |                  | 211                                  | 53,1      |                  | 211  | 38,9      |                  | 211                               | 24,6      |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 5,4          | 210  | 67,1      |                  | 210                                  | 52,9      |                  | 210  | 38,6      |                  | 210                               | 24,3      |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 5,3          | 205  | 66,3      |                  | 205                                  | 51,7      | Rosuvastatina 20 | 205  | 37,1      |                  | 205                               | 22,4      |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 5,2          | 200  | 65,5      | Rosuvastatina 10 | 200                                  | 50,5      |                  | 200  | 35,5      | Simvastatina 40  | 200                               | 20,5      |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 5,0          | 195  | 64,6      | + Ezetimiba      | 195                                  | 49,2      |                  | 195  | 33,8      |                  | 195                               | 18,5      |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 4,9          | 190  | 63,7      |                  | 190                                  | 47,9      |                  | 190  | 32,1      | Simvastatina 20  | 190                               | 16,3      |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 4,8          | 185  | 62,7      |                  | 185                                  | 46,5      |                  | 185  | 30,3      |                  | 185                               | 14,1      |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 4,8          | 184  | 62,5      |                  | 184                                  | 46,2      |                  | 184  | 29,9      |                  | 184                               | 13,6      |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 4,7          | 183  | 62,3      |                  | 183                                  | 45,9      | Rosuvastatina 10 | 183  | 29,5      |                  | 183                               | 13,1      |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 4,7          | 180  | 61,7      | Simvastatina 80  | 180                                  | 45,0      |                  | 180  | 28,3      |                  | 180                               | 11,7      |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 4,6          | 177  | 61,0      | + Ezetimiba      | 177                                  | 44,1      |                  | 177  | 27,1      |                  | 177                               | 10,2      |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 4,6          | 176  | 60,8      |                  | 176                                  | 43,8      |                  | 176  | 26,7      | Simvastatina 10  | 176                               | 9,7       |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 4,5          | 175  | 60,6      |                  | 175                                  | 43,4      |                  | 175  | 26,3      |                  | 175                               | 9,1       |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 4,4          | 170  | 59,4      |                  | 170                                  | 41,8      | Simvastatina 80  | 170  | 24,1      |                  | 170                               | 6,5       |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 4,3          | 165  | 58,2      |                  | 165                                  | 40,0      |                  | 165  | 21,8      |                  | 165                               | 3,6       |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 4,1          | 160  | 56,9      | Simvastatina 40  | 160                                  | 38,1      |                  | 160  | 19,4      |                  | 160                               | 0,6       |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 4,0          | 155  | 55,5      | + Ezetimiba      | 155                                  | 36,1      | Simvastatina 40  | 155  | 16,8      |                  |                                   |           |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 3,9          | 150  | 54,0      | Atorvastatina 80 | 150                                  | 34,0      |                  | 150  | 14,0      |                  |                                   |           |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 3,7          | 145  | 52,4      |                  | 145                                  | 31,7      | Simvastatina 20  | 145  | 11,0      |                  |                                   |           |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 3,6          | 140  | 50,7      | Rosuvastatina 20 | 140                                  | 29,3      |                  | 140  | 7,9       |                  |                                   |           |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 3,5          | 135  | 48,9      |                  | 135                                  | 26,7      | Simvastatina 10  | 135  | 4,4       |                  |                                   |           |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 3,4          | 130  | 46,9      |                  | 130                                  | 23,8      |                  | 130  | 0,8       |                  |                                   |           |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 3,2          | 125  | 44,8      | Rosuvastatina 10 | 125                                  | 20,8      |                  |      |           |                  |                                   |           |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 3,1          | 120  | 42,5      |                  | 120                                  | 17,5      |                  |      |           |                  |                                   |           |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 3,0          | 115  | 40,0      | Simvastatina 80  | 115                                  | 13,9      |                  |      |           |                  |                                   |           |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 2,8          | 110  | 37,3      |                  | 110                                  | 10,0      |                  |      |           |                  |                                   |           |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 2,7          | 105  | 34,3      | Simvastatina 40  | 105                                  | 5,7       |                  |      |           |                  |                                   |           |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 2,6          | 100  | 31,0      | Simvastatina 20  | 100                                  | 1,0       |                  |      |           |                  |                                   |           |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 2,5          | 95   | 27,4      |                  |                                      |           |                  |      |           |                  |                                   |           |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 2,2          | 85   | 18,8      | Simvastatina 10  |                                      |           |                  |      |           |                  |                                   |           |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 2,1          | 80   | 13,8      |                  |                                      |           |                  |      |           |                  |                                   |           |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 1,9          | 75   | 8,0       |                  |                                      |           |                  |      |           |                  |                                   |           |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |
| 1,8          | 70   | 1,4       |                  |                                      |           |                  |      |           |                  |                                   |           |                  |      |           |         |                                       |           |         |      |           |         |                                   |           |         |

Tabla 1: Mejor alternativa coste-efectiva con estatinas para conseguir el objetivo de disminución de c-LDL deseado. Obtenido de Ruiz A, Gordillo FJ, Arranz E, Hermosa JC. Optimización fármaco-económica del tratamiento de la hipercolesterolemia. Med Clin(Barc).2011;137(3):119-125.

- La Rosuvastatina está disponible en 4 dosis distintas y con su correspondiente % de reducción es: 5mg (38%), 10mg (46%), 20(52%) y, 40mg(57%).

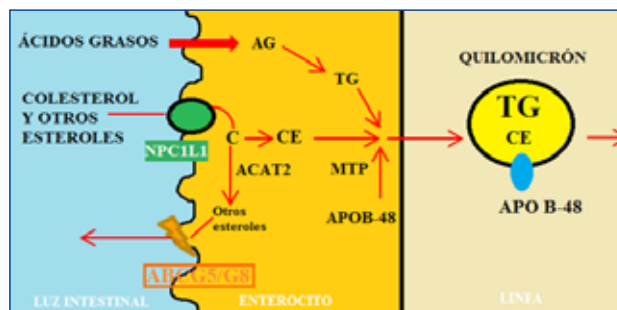
Se debe prescribir el tratamiento hipolipemiente más coste-efectivo que consiste en elegir, entre las diferentes opciones terapéuticas, aquella con la potencia deseada y menor coste que consiga de reducción de colesterol LDL objetivo del paciente. Algunos autores han propuesto que en el caso de necesitar una reducción menor del 35% de c-LDL deberíamos plantearnos el coste de la estatina en primer lugar, sin embargo, cuando sean necesarias reducciones superiores, el principal determinante de coste-efectividad sería la potencia de la estatina<sup>32</sup>. Se han creado unas tablas de decisión que en dependencia del grupo de riesgo cardiovascular permiten seleccionar la opción hipocolesterolemia más coste-efectiva<sup>10</sup>.

### RECOMENDACIONES PARA LA UTILIZACIÓN DE ALIMENTOS ENRIQUECIDOS CON FITOESTEROLES Y FITOESTANOLES COMO COMPLEMENTO AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO HIPOLIPEMIANTE.

La Sociedad Europea de Arteriosclerosis (EAS) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) recomiendan la introducción de 1,5 a 2 g/día de fitoesteroles (FER) como parte de las dietas a reducir el colesterol, junto con otras modificaciones que se redactan en la tabla 1.

Puesto que el hígado y el intestino son los principales reguladores del metabolismo colesterol, la vía de la absorción presenta un beneficio clínico para la suplementación dietética con agentes que disminuyan esa absorción como son los fitoesteroles/ fitoesteranos. Éstos se encuentran presentes en alimentos vegetales ricos en estigmasterol, b-sitosterol y campesterol<sup>33</sup>.

En la absorción participa la proteína Niemann-Pick Clike 1 (NPC1L1) que puede ser parcialmente inhibida por los FER/FEN<sup>33,34</sup>. El flujo de salida del colesterol en el enterocito está mediado por las proteínas ABCG5 y ABCG8, estimuladas por la presencia de esteroides y estanoles en el enterocito. Varios estudios in vitro demuestran que la esterificación mediada por la enzima ACAT, es menos eficiente para los FER, lo que explica que sean excretados a la luz intestinal.



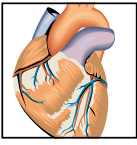
**Figura 2:** Se resumen los principales pasos del colesterol y esteroides a la célula intestinal. En primer lugar el colesterol es introducido mediante micelas. Otra opción es introducirlo en micelas transportado vía NPC1L1. Una vez internalizados, pueden tener distintos caminos. Algunos pueden regresar a la luz intestinal por el transportados ABCG5/G8. Otros pueden esterificarse gracias a la enzima ACAT2. Posteriormente, este colesterol esterificado será incorporado a los quilomicrosomas e introducido a la vía linfática y finalmente a la circulación. La suplementación con estanoles inhibe la absorción de colesterol por los mecanismos explicados anteriormente. Abreviaturas: Apo apolipoproteína; C colesterol; CE colesterol esterificado; AG ácidos grasos; TG triglicéridos; MTP proteína microsomal de transporte de triglicéridos.

Esto explica que mediante una ingesta de 1,5-2 g/día de FER haya disminuciones de un 10% del colesterol LDL y entre el 6 y el 20% de disminución de triglicéridos sin un efecto significativo sobre colesterol HDL<sup>35</sup>.

Por ello se ha valorado el posible efecto sinérgico del tratamiento con estatinas y el suplemento con FER. La inhibición de la enzima CoA- reductasa conduce a un incremento en la síntesis de receptores LDL y por tanto un aumento en el aclaramiento del c-LDL. En varios estudios se ha observado disminuciones de colesterol plasmático de entre el 4 y el 17% después de 6 a 24 semanas con dosis de 1,5 a 3 g/día de esteroides vegetales y diferentes estatinas<sup>36</sup>. La reducción en el c-LDL observada en estos estudios es superior a la del 6% obtenido al doblar la dosis de estatinas.

A pesar de que sean necesarios más estudios para conocer si los alimentos vegetales enriquecidos con esteroides o estanoles causan efectos negativos para la salud a largo plazo, no se han observado efectos nocivos a excepción de un ligero descenso en las concentraciones de carotenoides en plasma, que puede ser resuelto con el aumento de la ingesta de frutas y verduras.





## NUEVAS PAUTAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS DISLIPEMIAS

En algunas situaciones son necesarias disminuciones superiores al 50% de colesterol LDL que a veces no se sostienen con dosis máximas de estatinas en monoterapia, y por tanto se cuestiona la asociación de otros fármacos, o la búsqueda y desarrollo de otros nuevos tratamientos.

Actualmente el uso de niacina o ácido nicotínico, comercializado en nuestro país como laropiprant, está retirado debido a que se ha demostrado que no aporta ningún beneficio cardiovascular y, además, aumenta la incidencia de diabetes, el número de episodios de hemorragia digestiva y la miopatía<sup>8,37</sup>.

### ASOCIACIÓN DE FIBRATOS CON ESTATINAS

La dislipemia mixta (aquella que cursa con niveles altos de triglicéridos e hipercolesterolemia moderada junto con niveles bajos de colesterol HDL) eleva de forma incuestionable el riesgo cardiovascular. De ahí proviene la búsqueda y asociación de fármacos que asociados a las estatinas, permitan la modificación de otros parámetros lipídicos. En este caso, la estatina reduciría el colesterol LDL y moderadamente los TG y, el fibrato, disminuiría los TG y elevaría el colesterol HDL<sup>38</sup>.

En España disponemos de tres fibratos comercializados: gemfibrocilo, fenofibrato y bezafibrato. El fármaco de elección sería el fenofibrato ya que es del que se dispone de más estudios acerca de la seguridad y eficacia. Sin embargo, en aquellos pacientes con tasas de filtración glomerular (TFG) menor de 60 se debería reducir la dosis, y estarían contraindicados en TFG menores de 30<sup>9</sup>.

Con respecto a la reducción de riesgo cardiovascular obtenida con esta asociación, hay estudios que corroboran un claro beneficio<sup>39</sup>, otros en los que acotan el beneficio según el análisis por tipo de pacientes (los más favorecidos fueron los diabéticos)<sup>40</sup> y, otros que rechazan su utilidad<sup>41</sup>. Su mayor indicación es en pacientes de alto riesgo con dislipemia aterogénica ya que se ha visto que en estos sujetos sí que es capaz de reducir las tasas de complicaciones coronarias.

### SECUESTRADORES DE ÁCIDOS BILIARES O RESINAS DE INTERCAMBIO ANIÓNICO CON ESTATINAS

Los argumentos teóricos que avalan esta asociación son similares al anterior ya que se potencia la acción

de disminución de colesterol gracias a dos mecanismos de acción distintos. En este caso se interviene en la recirculación enterohepática. El beneficio oscila entre el 10 y 20% adicional al obtenido con estatinas en monoterapia. En este caso no hay estudios de morbimortalidad con ninguna de las distintas asociaciones. Existen diferentes fármacos como la resinolectiramina, el colestipol, el filicol y más recientemente el colesevelam. Como efectos indeseados destacan la baja palatabilidad, efectos gastrointestinales como náuseas, flatulencia, dolor abdominal, estreñimiento, o diarrea e interacciones con otros fármacos como los anticoagulantes orales, la levotiroxina, la ciclosporina los anticonceptivos y los antidiabéticos orales<sup>38</sup>.

A pesar de ello se ha visto que el colesevelam ha demostrado un efecto dual y beneficioso actuando de forma sinérgica sobre el metabolismo lipídico y el metabolismo de los hidratos de carbono, lo que le confiere de gran utilidad para la población diabética y prediabética<sup>42</sup>.

### EZEMITIBA MÁS ESTATINAS

Es la asociación más cómoda y mejor tolerada para el paciente. El mecanismo de acción de la ezemitiba es complementario y sinérgico al de las estatinas y su eficacia proporcionando una reducción adicional de c-LDL en promedio entre el 18 y 20%. A pesar de ello son necesarios más estudios que valoren su beneficio en cuanto a la disminución del riesgo cardiovascular<sup>8,38</sup>.

### OMEGA 3 MÁS ESTATINAS

Esta combinación proporciona un descenso importante en el colesterol no HDL y TG y un aumento en el colesterol HDL. Son bien tolerados a dosis altas y no tienen interacciones farmacológicas de relevancia conocidas. Además, en los pacientes con enfermedad coronaria los omega 3 pueden ejercer un papel cardioprotector independiente, gracias a su acción como estabilizador de la membrana del cardiomiocito, aunque a día de hoy, este hecho no ha sido comprobado en terapia de combinación con estatinas.

### ANTICUERPOS FRENTE A LA PROTEÍNA CONVERTASASUBTILISINA/KEXINA TIPO 9 ( IPCSK9)

Existe una serina proteasa que desempeña un papel importante en la regulación de la concentración de

partículas LDL, se conoce como proapoptina convertida en subunitaria/kexina tipo 9 (PCSK9). Tiene actividad enzimática y autocatalítica. Es liberada por el hepatocito al torrente sanguíneo hasta que se une a un receptor de LDL. Juntos se internalizan cuando captan una partícula de LDL por mediación de la apo B, posteriormente son catabolizados en vez de ser reciclados hacia la superficie celular como les ocurre a aquellos receptores LDL que no van acompañados de PCSK9. Por tanto, un aumento de PCSK9 corresponderá con un descenso en el número de receptores LDL y un mayor nivel de colesterol LDL plasmático.

Actualmente hay varias vías de investigación cuya función es la inactivación de PCSK9, desde anticuerpos antisentido que inhiben la transcripción de ARNm, anticuerpos neutralizantes que bloqueen la proteína o distintas moléculas que bloqueen la unión entre la PCSK9 y el receptor LDL. La que está en fases más avanzadas son los anticuerpos monoclonales que se encuentran en fases de desarrollo III entre los que encontramos Evolocumab/ AMG145 (Amgen) o el REGN727/SAR236553 (Sanofi Regeneron).

Varios estudios demuestran que se consiguen descensos que oscilan entre el 50 y 60% de colesterol LDL, que actúan independientemente del uso de estatinas aunque también pueden asociarse, y que son útiles en sujetos con hipercolesterolemia familiar cuyos receptores son defectuosos. Estos fármacos también reducen de forma significativa la concentración de apolipoproteína B un 40 %, de lipoproteína un 30 % y producen cambios menores en los triglicéridos y las c-HDL<sup>37</sup>.

A pesar de que sean necesarios estudios a más largo plazo, no se han encontrado efectos adversos importantes.

## CONCLUSIONES

No existe ninguna duda sobre la relación necesaria y continua entre colesterolemia y aterosclerosis y, sin embargo, la gran mayoría de ciudadanos que viven en sociedades desarrolladas tienen niveles de colesterol altos, lo que conlleva plantearse la dislipemia como un problema de salud pública. Es necesario realizar un esfuerzo adicional en el diagnóstico con el objetivo de poder ofrecer las mejores opciones terapéuticas a la población en general y, especialmente, a pacientes de alto riesgo cardiovascular.

La primera medida para la reducción del riesgo de complicaciones cardiovasculares son las medidas higiénicas dietéticas que deberían promulgarse desde todos los ámbitos de salud y a todas las edades con el fin de prevenir la dislipemia y los consiguientes problemas derivados de ella.

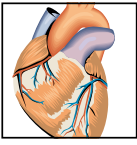
La segunda actuación está centrada en el descenso del colesterol LDL siendo el tratamiento farmacológico con estatinas de elección. Antes de prescribir un tratamiento farmacológico se debe conocer el riesgo cardiovascular del sujeto, marcar un objetivo lipídico y tener en cuenta una serie de recomendaciones sobre la monitorización de lípidos y enzimas hepáticas y musculares para un correcto seguimiento del sujeto. Además de ello, prestar especial interés a aquellas personas con factores de riesgo susceptibles de padecer efectos indeseados.

Debido a que en ocasiones no es posible alcanzar el objetivo terapéutico marcado, es necesario la administración de otros fármacos en asociación con las estatinas. Sin embargo, aún son necesarios más estudios que evidencien la reducción de episodios cardiovasculares para las distintas asociaciones.

La pronta disponibilidad de nuevos medicamentos basados en terapia inmune que interfiere de forma favorable y potente en el metabolismo lipídico abren un nuevo y rápido camino de esperanza en el control definitivo del exceso de colesterol en sangre y, por tanto, de un gran paso en la prevención y retraso de la enfermedad cardiovascular. Ahora sí que, definitivamente, podemos interrumpir esa relación peligrosa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Millán J, Alegría E, Alvarez-Sala L, Ascaso J, Lahoz C, Mantilla T, et al. Documento de Abordaje de la dislipemia. Sociedad Española de Arteriosclerosis (parte III). Clin Invest Arterioscl.2012; 24: 102-107
2. Casasnovas JA, Alcaide V, Civeira F, Guallar E, Ibañez B, Borreguero JJ, et al. Aragon workers' health study—design and cohort description. BMC Cardiovascular Disorders. 2012;12:45
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al., INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. Lancet.2004;364:937-52
4. Millán J, Botet JP, Brea A, Díaz A, González P, Hernández A, et al. Consenso de expertos sobre propuestas para la



- mejora del manejo de la dislipemia aterogénica. *Rev Esp Cardiol.* 2014; 67:36-44
5. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis.* 2011;217:3-46.
  6. Calmarza P, Civeira M. Protocolo diagnóstico de las dislipemias. *Medicine.* 2013; 11:2424-8
  7. Civeira F, Mateo R. Protocolo terapéutico de las dislipemias. *Medicine.* 2013; 11:2429-33
  8. Wilkinson MJ, Laffin IJ, Davidson MH. Overcoming toxicity and side effects of lipid-lowering therapies. *Best Practise & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014;28:493-452
  9. McKenney JM. Pharmacologic options for aggressive low-density lipoprotein cholesterol lowering: Benefits versus risks. *Am J Cardiol.* 2005;96:60E-6E.
  10. Ruiz A, Gordillo FJ, Arranz E, Hermosa JC. Optimización fármaco-económica del tratamiento de la hipercolesterolemia. *Med Clin(Barc).*2011;137:119-125
  11. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. 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
  12. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S1-45
  13. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: A Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2631-9
  14. Flórez J. *Farmacología humana.* Florez 6ª ed. Elsevier Masson; 2013
  15. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med* 2009;150:858-68
  16. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high dosage statin therapy in hyperlipemic patients. The PRIMO study *Cardiovasc Ther.* 2005;19:403-14
  17. Civeira F, Gonzalvo C, Ferrando J. Prevención y monitorización de las principales reacciones adversas a las estatinas. *Clin Invest Arterioscl.* 2002;14 Supl 3:33-40.8
  18. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. *Can J Cardiol* 2011;27:635-62
  19. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42
  20. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate dose therapy: A meta-analysis. *JAMA.*2011;305:2556-64
  21. Carter AA, Gomes T, Camacho X, et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ* 2013;346:f2610
  22. Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al. Use of high potency statins and rates of admissions for acute kidney injury: Multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ.*2013;346:f880
  23. Morales C, et al. Vencer la inercia terapéutica en el manejo del paciente dislipidémico: Un reto en la práctica clínica diaria. *Clin Invest Arterioscl.* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2014.01.004>
  24. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: The EURIKA study. *Eur Heart J.* 2011;32:2143-52
  25. Baena-Díez JM, Félix FJ, Grau M, Cabrera de León A, Sanz H, Leal M, et al. Tratamiento y control de los factores de riesgo según el riesgo coronario en la población española del estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:766-73
  26. Waters DD, Brotons C, Chiang CW, Ferriere J, Foody J, Jukema JW, et al. Lipid treatment assessment project 2: A multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation.*2009;120:28-34
  27. López-Simarro F. Inercia terapéutica. Causas y soluciones. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2012;29:28-33
  28. Lázaro P, Murga N, Aguilar D, Hernández-Presa MA, The Inertia Study. Therapeutic inertia in the outpatient management of dyslipidemia in patients with ischemic heart disease. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:1428-37
  29. 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
  30. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol.* 2003;92:152-60

31. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195–207
32. Morrison A, Glassberg H. Determinants of the cost-effectiveness of statins. *J Managed Care Pharm.* 2003;9:544–51
33. Merino J, Masana L, Guijarro C, Ascaso J, Lagares M y Civeira F. Recomendaciones para la utilización clínica de los alimentos enriquecidos con fitoesteroles/fitoestanoles en el manejo de la hipercolesterolemia. *Clin Invest Arterioscl.* 2014;26:147-158
34. Martín B, Solanas M, Pampín S, Rodríguez-Rey JC, Civeira F, Pocovi M. Estudio funcional del promotor del gen NPC1L1. *Clin Invest Arterioscl.* 2008;20:183-9
35. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg H, Ellegard L, Jessup W, et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2014;232:346-60
36. De Jong A, Plat J, Lutjohann D, Mensink RP. Effects of long term plant sterol or stanol ester consumption on lipid and lipoprotein metabolism in subjects on statin treatment. *Br J Nutr.* 2008;100:937-41
37. Mostaza JM y Lahoz C. Nuevas pautas en el tratamiento de las dislipemias. *Med Clin (Barc).* 2014;142:306-309
38. Muñoz O y Villar J. Tratamiento combinado: pautas, indicaciones y perfil de seguridad. *Clin Invest Arterioscl.* 2013; 25:140-145
39. Lee M, Saver JL, Towfighi A, et al. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011;217:492-8.
40. The Accord Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1563-74.
41. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse 3rd JR, Leiter LA, Linz P. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1563-74.
42. Handelsman Y. Role of bile acid sequestrants in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 2: S244-50.