



Título artículo / Títol article: Dislipidemia y riesgo vascular. Una revisión basada en nuevas evidencias

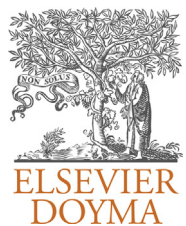
Autores / Autors Pallarés Carratalá, Vicente ; Pascual Fuster, V. ; Godoy Rocati, D.

Revista: SEMERGEN-Medicina de Familia, January 2015

Versión / Versió: Postprint de l'autor

Cita bibliográfica / Cita bibliogràfica (ISO 690): PALLARÉS-CARRATALÁ, V.; PASCUAL-FUSTER, V.; GODOY-ROCATÍ, D. Dislipidemia y riesgo vascular. Una revisión basada en nuevas evidencias. SEMERGEN-Medicina de Familia, 2015.

url Repositori UJI: <http://hdl.handle.net/10234/124903>



Medicina de Familia
SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



FORMACIÓN CONTINUADA - ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA DE FAMILIA

Dislipidemia y riesgo vascular. Una revisión basada en nuevas evidencias

V. Pallarés-Carratalá^{a,b,*}, V. Pascual-Fuster^c y D. Godoy-Rocatí^d

^a Medicina Familiar y Comunitaria, Unidad de Vigilancia de la Salud, Unión de Mutuas, Castellón, España

^b Departamento de Medicina, Universitat Jaume I, Castellón, España

^c Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Palleter, Castellón, España

^d Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

Recibido el 30 de abril de 2014; aceptado el 20 de octubre de 2014

PALABRAS CLAVE

Dislipidemia;
Guías clínicas;
Riesgo cardiovascular

Resumen La dislipidemia es uno de los principales factores de riesgo de cardiopatía isquémica, primera causa de mortalidad en el mundo. Realizar una detección temprana y una intervención terapéutica precoz son elementos clave a la hora de establecer una adecuada prevención de una enfermedad cardiovascular. Debemos conocer el arsenal terapéutico de que disponemos para su adecuada utilización en cada una de las situaciones clínicas que puedan presentar nuestros pacientes. En los últimos 3 años, la proliferación de múltiples guías para el manejo clínico del paciente dislipidémico con aparentes mensajes contradictorios en relación con la consecución de los objetivos de control llegan a confundir a los médicos. En esta revisión se pretende ofrecer una visión actualizada de la situación de la dislipidemia, partiendo del posicionamiento de las guías tanto europeas como americanas, pasando por diferentes situaciones de riesgo y finalizando con el concepto de dislipidemia aterogénica, reconocido factor de riesgo cardiovascular.

© 2014 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Dyslipidaemia;
Clinical guidelines;
Cardiovascular risk

Dyslipidaemia and vascular risk. A new evidence based review

Abstract Dyslipidaemia is one of the major risk factors for ischaemic heart disease, the leading cause of death worldwide. Early detection and therapeutic intervention are key elements in the adequate prevention of cardiovascular disease. It is essential to have knowledge of the therapeutic arsenal available for their appropriate use in each of the clinical situations that

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pallares.vic@gmail.com (V. Pallarés-Carratalá).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2014.10.015>

1138-3593/© 2014 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

might be presented in our patients. In the past 3 years, there has been a proliferation of multiple guidelines for the clinical management of patients with dyslipidaemia, with apparent contradictory messages regarding the achievement of the control objectives, which are confusing clinicians. This review aims to provide an updated overview of the situation as regards dyslipidaemia, based on the positioning of both European and American guidelines, through different risk situations and ending with the concept of atherogenic dyslipidaemia as a recognized cardiovascular risk factor.

© 2014 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La dislipidemia es uno de los principales factores de riesgo para la cardiopatía isquémica, primera causa de mortalidad en el mundo. Realizar una detección temprana y una intervención terapéutica precoz son elementos clave a la hora de realizar una adecuada prevención de una enfermedad cardiovascular (ECV). A pesar de las numerosas evidencias sobre su manejo clínico, la tasa de pacientes que consiguen un buen control de sus niveles de lípidos, sobre todo en los pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular (RCV), es muy baja. En el momento actual se sigue cuestionando cuál puede ser la razón, y si bien el problema del cumplimiento terapéutico está implicado en muchos de nuestros pacientes, la actitud de los profesionales sanitarios (inercia clínica) es un problema que contribuye al inadecuado control de los factores de RCV. En este sentido, un estudio reciente realizado en el ámbito asistencial de la Comunidad Valenciana con el registro electrónico de las historias clínicas demuestra el elevado grado de inercia terapéutica en el tratamiento de las dislipidemias¹. Por otro lado, la proliferación de múltiples guías de manejo clínico del paciente dislipidémico, que, en ocasiones, pueden dar mensajes aparentemente contradictorios en relación con la consecución de objetivos, llegan a confundir a los médicos; y todo ello pese a que en la actualidad disponemos de un arsenal terapéutico para el tratamiento de las alteraciones lipídicas.

En esta revisión se pretende ofrecer una visión actualizada de la situación de la dislipidemia partiendo del posicionamiento de las guías, pasando por diferentes situaciones de riesgo, y finalizando con el concepto de la dislipidemia aterogénica, reconocido factor de RCV y, sin embargo, en la práctica clínica frecuentemente subestimado y, en consecuencia, infratratado e infracontrolado.

1. Guías actuales para la prevención cardiovascular

Dada la implicación multifactorial de todos los factores de riesgo es razonable que las guías de práctica clínica sobre prevención cardiovascular se hayan desarrollado con la colaboración de múltiples sociedades científicas y desde diferentes ámbitos de la medicina, contribuyendo, sin duda,

a la orientación pluridisciplinar de estas y a que los consensos finalmente acuerden estrategias unificadas de actuación, capaces de conseguir el mayor y mejor impacto en la población. En las últimas guías europeas para la prevención cardiovascular², que incorporan el documento sobre el manejo del colesterol consensuado por las sociedades europeas de cardiología y arteriosclerosis³, se acuerdan diferentes niveles de RCV total:

A. Riesgo muy alto. Personas con alguna de las siguientes situaciones:

- ECV documentada por pruebas invasivas o no invasivas (coronariografía, resonancia magnética, ecocardiografía de estrés, placa carotídea por ultrasonidos), infarto de miocardio (IM), síndrome coronario agudo, revascularización coronaria –intervención coronaria percutánea o cirugía de revascularización aortocoronaria– u otros procedimientos de revascularización arterial, accidente isquémico, enfermedad arterial periférica.
- Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y algún otro factor de RCV, pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y lesión de órganos diana (como microalbuminuria).
- Pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) grave (índice de filtrado glomerular [GFR] < 30 ml/min/1,73 m²).
- Un riesgo según la Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) calculado a 10 años $\geq 10\%$.

B. Riesgo alto. Personas con alguna de las siguientes situaciones:

- Factores individuales de riesgo muy elevados, como dislipidemia familiar e hipertensión arterial grave.
- Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin otro factor de RCV.
- Pacientes con ERC moderada (GFR 30-60 ml/min/1,73 m²).
- Un riesgo SCORE $\geq 5\%$ y < 10% a los 10 años.

C. Riesgo moderado. Se considera que un sujeto tiene un riesgo moderado cuando su riesgo SCORE es $\geq 1\%$ y < 5% a los 10 años.

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

Los objetivos de control del c-LDL, según las Guías Europeas 2012, son:

- Para los pacientes con RCV muy alto, el objetivo de tratamiento para el c-LDL es < 70 mg/dl ($< 1,8$ mmol/l) o una reducción $\geq 50\%$ de los títulos basales de c-LDL (Recomendación I, Nivel A).
- Para personas con riesgo alto debe considerarse un valor de c-LDL < 100 mg/dl ($< 2,5$ mmol/l) (Recomendación IIa, Nivel A).
- Para los pacientes con riesgo moderado se considerará como objetivo de tratamiento un valor < 115 mg/dl (< 3 mmol/l) de c-LDL (Recomendación IIa, Nivel C).

Las estrategias de intervención en función del RCV total y las concentraciones de c-LDL vienen reflejadas en la [tabla 1](#).

Una cuestión importante que queda por contestar es cuál debe ser el objetivo óptimo de c-LDL para la población de bajo riesgo. Hacen falta estudios de grandes poblacionales para que se pueda dar respuesta a esta cuestión.

La *Guía 2013 de ACC/AHA*⁴, aunque no marca un objetivo de control para el c-LDL, establece 4 categorías de RCV que se pueden beneficiar del tratamiento con estatinas:

- Pacientes con antecedentes de enfermedad vascular arteriosclerótica.
- Pacientes con colesterolemia superior a 189 mg/dl.
- Diabéticos tipo 1 o tipo 2 con edad entre 40 y 75 años.
- Pacientes en prevención primaria de alto RCV.

Esta guía, coincidiendo con la Guía Europea ESC/EAS, recomienda la utilización de estatinas como rosuvastatina 20 mg/día o atorvastatina 80 mg/día (capaces de lograr una reducción $\geq 50\%$ de los títulos basales de c-LDL) para la prevención cardiovascular de los pacientes de muy alto RCV, si bien la Guía de ACC/AHA propugna que no es preciso realizar controles para conseguir un objetivo específico del c-LDL, más allá de evaluar el adecuado cumplimiento y los posibles efectos secundarios inherentes al tratamiento con estatinas. Así pues, según esta Guía el tratamiento resulta más sencillo ya que requiere menos supervisión de los niveles de lípidos. Este documento representa un cambio importante en el enfoque y la gestión del tratamiento de la hipercolesterolemia, lo que ha suscitado gran controversia. En relación con este aspecto, hay que manifestar que se distancia enormemente de lo propugnado en el ATP III, y lo que se ha denominado como un cambio de paradigma por los autores no coge para nada a contrapié a las guías europeas elaboradas con gran rigor metodológico y basadas en la mejor evidencia.

2. Pacientes con antecedentes de enfermedad vascular arteriosclerótica

Las evidencias que sustentan el beneficio del tratamiento con estatinas para la reducción de la morbimortalidad cardiovascular son múltiples. En el metaanálisis CTT sobre datos individuales de más de 170.000 pacientes participantes en 26 ensayos clínicos aleatorizados⁵ se comunicó una reducción proporcional del 10% en la mortalidad por cualquier causa, una reducción proporcional del 20% en la mortalidad cardiovascular por cada reducción de 1,0 mmol/l (40 mg/dl) del c-LDL. El riesgo de episodios coronarios graves

se redujo en un 23%, y el riesgo de accidente cerebrovascular en un 17% por cada reducción de 1,0 mmol/l (40 mg/dl) de c-LDL. Estos resultados indican que el beneficio clínico es independiente del tipo de estatina, pero depende del grado de reducción del c-LDL; por lo tanto, la elección de la estatina debe reflejar el grado de reducción del c-LDL que se requiere para alcanzar la concentración deseada para determinado paciente ([tabla 2](#)).

Una reciente revisión crítica⁶ de la Guía de ACC/AHA, aunque aplaude el enfoque de utilizar únicamente los datos de ensayos clínicos controlados aleatorizados, aconseja cautela en el estricto seguimiento de las nuevas directrices, y en su lugar insta a los médicos a considerar un «híbrido» de las guías anteriores (con objetivos específicos de c-LDL) y de las nuevas (con énfasis en la evaluación global del RCV y el tratamiento con estatinas de alta intensidad), sin olvidar en la elección del tratamiento «la importancia del juicio clínico, sopesando los beneficios potenciales, los efectos adversos, las interacciones farmacológicas y las preferencias del paciente».

A pesar de que los ensayos clínicos no fueron diseñados para mostrar las diferencias basadas en un nivel objetivo de c-LDL, existe una relación clara entre un menor número de eventos y concentraciones de c-LDL más bajas, tanto para la prevención primaria como para la secundaria de episodios cardiovasculares. Además de los ensayos clínicos con estatinas, otros proporcionan evidencia de que la reducción de c-LDL disminuye el RCV, como ha demostrado el estudio POSCH⁷ con un método no farmacológico en la reducción de c-LDL (se empleó el baipás ileal), el estudio SHARP⁸, con la utilización de ezetimiba y simvastatina, y el Coronary Drug Project⁹, ensayo en el que se empleó niacina.

Otro ensayo clínico, el TNT¹⁰, compara 2 estrategias hipolipemiantes con la utilización de atorvastatina a dosis diferentes (80 mg versus 10 mg) en pacientes con cardiopatía isquémica estable, y encuentra que el tratamiento con 80 mg/día de atorvastatina reduce la incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores, concretamente la tasa de IM y de ictus fatal y no fatal, en comparación con la administración de 10 mg/día de atorvastatina, que logró una menor reducción de la colesterolemia. En este mismo estudio, aunque no constituía un objetivo del ensayo, con el mismo tratamiento farmacológico, el quintil de mayor reducción del c-LDL presentaba menor número de complicaciones cardiovasculares. Un reciente estudio¹¹ demuestra que el tratamiento intensivo con estatinas para conseguir una mayor reducción de c-LDL, en relación con la terapia estándar, produce una mayor remisión de la aterosclerosis aórtica.

Debemos considerar que existe una diferencia interindividual en la respuesta hipolipemiente a las estatinas, y conviene tener presente el posible incremento de efectos secundarios con la coadministración de las estatinas metabolizadas por el citocromo P450 3A4 (atorvastatina, lovastatina y simvastatina) con otros fármacos que utilizan la misma vía metabólica. Al respecto, la FDA publica recomendaciones en relación con la administración conjunta de fármacos con simvastatina¹², y limita su uso a 20 mg/día en la coadministración con amlodipino, y a 10 mg/día con verapamilo, amiodarona o diltiazem.

El estudio SEARCH comparó la eficacia y seguridad de simvastatina 80 mg/día frente a 20 mg/día en pacientes con

Tabla 1 Estrategias de intervención en función del riesgo cardiovascular total y las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

Riesgo CV total (SCORE), %	Concentración de c-LDL				
	< 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	> 190mg/dl; > 4 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	I/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	I/A	I/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	I/A	I/A	I/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	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular.

Modificada de Reiner et al.³

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

^c En pacientes con infarto de miocardio debe considerarse la administración de estatinas independientemente de la concentración de c-LDL.

antecedentes de IM, y sus resultados en cuanto a la aparición de miopatía y rhabdomiolisis¹³ han llevado a desaconsejar la utilización de simvastatina a una dosis de 80 mg/día.

Si con la estatina administrada a las dosis máximas toleradas no se consigue el objetivo propuesto de c-LDL, en las últimas guías europeas se recomienda la administración de una combinación de fármacos² (tabla 3). Ezetimiba logra una reducción de un 18% aditiva a la conseguida con estatinas. Los secuestradores de ácidos biliares (resinas) suelen tener peor tolerancia, y en el caso de una dislipidemia

mixta no están indicados, ya que pueden incrementar la trigliceridemia. Un metaanálisis reciente¹⁴ concluye que la combinación de una estatina de menor capacidad hipocolesterolemizante con secuestradores de ácidos biliares o ezetimiba puede ser una alternativa a la monoterapia con estatinas de mayor potencia, entre los pacientes de alto riesgo que presenten intolerancia a las dosis más elevadas o que tengan una respuesta inferior a la prevista en la reducción del c-LDL. Estos regímenes consiguen una disminución del c-LDL en un grado similar o mayor que la monoterapia

Tabla 2 Porcentajes de descenso de lipoproteínas de baja densidad con las diferentes estatinas y dosis

Estatina	27%	34%	41%	48%	55%	60%
Pravastatina	20	40				
Fluvastatina	40	80				
Lovastatina	20	40				
Simvastatina	10	20	40	80 ^a		
Pitavastatina		2	4	8 ^b		
Atorvastatina		10	20	40	80	
Rosuvastatina			5	10	20	40 ^b

Datos expresados en mg.

Modificado de Stein⁵², Alonso Karlezi et al.⁵³, Alagona Jr⁵⁴. Ficha técnica de Pitavastatina.

^a La utilización de la dosis de simvastatina 80 mg no está recomendada, ni la presentación está comercializada.

^b Pitavastatina 8 mg y rosuvastatina 40 mg no están comercializadas en España.

con estatinas de mayor intensidad (0 a 14% más para ambos). Sin embargo, advierte que los clínicos debemos utilizar estas estrategias con precaución, dada la falta de ensayos que demuestren beneficios de reducción de RCV de la terapia combinada frente a la monoterapia con estatinas. Estudios en curso como el IMPROVE-IT¹⁵ (cuyos criterios de inclusión han sido pacientes estables tras un síndrome coronario agudo ≤ 10 días, con un c-LDL ≤ 125 mg/dl o un c-LDL ≤ 100 mg/dl si recibían tratamiento con estatina) deben evaluar la seguridad y los beneficios cardiovasculares de la combinación estatina/ezetimiba a largo plazo.

3. Pacientes con hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar es una enfermedad autosómica dominante debida a mutaciones en el gen del receptor de las LDL. Ello significa que el aclaramiento plasmático de estas partículas estará disminuido y, con ello, aparecerán las características típicas de este trastorno: concentraciones elevadas de colesterol en sangre y depósito del mismo en diferentes tejidos. La Guía Europea² valora al paciente con dislipidemia genética como de alto RCV y se le recomienda recibir tratamiento hipolipemiente. La Guía 2013 de ACC/AHA⁴ considera que los pacientes con un c-LDL superior a 189 mg/dl deben recibir tratamiento con estatinas

Tabla 3 Cambios medios adicionales del perfil lipídico en pacientes que reciben estatinas en combinación con otros hipolipemiantes

Fármaco	LDL	HDL	Triglicéridos
Fitoesteroles	-10	0	0
Ezetimiba	-18	6	-10
Resinas	-15	5	15
Fibratos	-8	10	-36
Ácido nicotínico	-14	16	-20
Omega-3	0,7	3,4	-30

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Datos expresados en porcentaje.

Datos adaptados de: Ros⁵⁵, Ansell⁵⁶, Birjmohun et al.⁵⁷, Barter et al.⁵⁸.

de alta intensidad (rosuvastatina 20 mg/día, atorvastatina 80 mg/día). La detección precoz de la hipercolesterolemia familiar y su tratamiento con estatinas ha contribuido a la reducción de la elevada morbimortalidad cardiovascular de esta población. La utilización de fármacos hipolipemiantes se ha asociado a una reducción en la mortalidad en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota¹⁶.

Actualmente hay fármacos en fase de investigación y desarrollo que pueden contribuir a ampliar el arsenal terapéutico para el tratamiento de las hiperlipidemias genéticas:

- Mipomersen (inhibe la producción de apo B-100) ha demostrado que reduce el c-LDL hasta un 44% en los pacientes con hipercolesterolemia familiar con c-LDL significativamente elevado, a pesar de tomar las dosis máximas de estatinas. Los efectos secundarios adversos encontrados con mipomersen incluyen síntomas gripales, reacciones locales a la inyección e hipertransaminasemia¹⁷.
- Los inhibidores de la PCSK9 han sido evaluados, y a las 12 semanas el tratamiento con el anticuerpo monoclonal AMG 145 (evolocumab) a una dosis de 350 y de 420 mg consigue una reducción del c-LDL de 43 y 55%, respectivamente, en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota que ya recibían estatinas con o sin ezetimiba¹⁸, y más recientemente, en pacientes con intolerancia a estatinas, se han conseguido reducciones de entre un 53 y un 56% con evolocumab a dosis de 140 mg 2 veces por semana, o 420 mg una vez al mes, respectivamente¹⁹.
- Lomitapide ha sido evaluado en 29 pacientes afectados de hipercolesterolemia familiar homocigota, a una dosis media de 40 mg/día, y reduce el c-LDL un 50% a la semana 26 de tratamiento. Los síntomas gastrointestinales fueron los efectos secundarios más frecuentes. En 4 pacientes las transaminasas se elevaron 5 veces el límite superior de la normalidad, lo que se resolvió al reducir la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento²⁰.

4. Diabéticos tipo 1 o tipo 2 con una edad comprendida entre 40 y 75 años

El abordaje global y la intervención multifactorial intensiva en pacientes diabéticos deben ser incorporados a nuestra

práctica clínica habitual para reducir la elevada morbimortalidad cardiovascular que presentan estos pacientes, tal como se puso de manifiesto en el estudio STENO²¹. En un reciente estudio observacional de seguimiento de una cohorte de diabéticos tipo 2 aparece el control del c-LDL como la variable más importante en la prevención cardiovascular de estos pacientes²².

Las estatinas juegan un papel importante en la prevención cardiovascular del diabético, y la guía europea² y americana⁴ abogan por su empleo en el paciente diabético, con la matización, en la americana, que establece para los diabéticos de entre 40 y 75 años 2 categorías de riesgo que definen el empleo de estatinas de alta intensidad en los de mayor riesgo, y de mediana intensidad en el resto; además, no se marca ningún objetivo de control del c-LDL, cosa que sí hace la guía europea.

A principios de 2014 la ADA publica sus recomendaciones para el control de los lípidos en el paciente diabético²³, y establece:

1. La terapia con estatinas puede ser añadida a las modificaciones del estilo de vida, independientemente de los niveles de c-LDL, en pacientes:
 - Con antecedentes de ECV. Evidencia grado A.
 - Sin antecedentes de ECV, mayores de 40 años, con uno o más factores de RCV. Evidencia grado A.
2. Para pacientes de bajo riesgo (sin ECV, <40 años). Evidencia grado C.
 - Considerar el tratamiento con estatinas añadido a las modificaciones del estilo de vida si el c-LDL > 100 mg/dl.

El beneficio del tratamiento con estatinas en el diabético ha sido puesto de manifiesto en el estudio CARDS²⁴. Un metaanálisis de 14 estudios clínicos aleatorizados con estatinas en 18.686 diabéticos²⁵ encuentra que un 1 mmol/l (39 mg/dl) de reducción de c-LDL disminuye: un 21% los eventos cardiovasculares, un 22% los coronarios, un 21% los cerebrovasculares y un 13% la mortalidad cardiovascular. Los beneficios son independientes del c-LDL inicial.

El empleo de estatinas en diabéticos o en pacientes con síndrome metabólico ha sido motivo de polémica tras los hallazgos del estudio JUPITER, en el que se observó que la aparición de nuevos casos de diabetes se incrementó en el grupo que recibió rosuvastatina a una dosis de 20 mg/día. En 2010 se publicó un metaanálisis²⁶ cuyo objetivo fue valorar si la terapia con estatinas estaba asociada a un incremento del riesgo de desarrollar diabetes de nueva aparición. La terapia con estatinas se asoció a un 9% de incremento en el riesgo, aunque se consideró un riesgo bajo en comparación con la disminución del riesgo de episodios cardiovasculares. El riesgo de desarrollar diabetes es todavía mayor con el empleo de dosis altas de estatinas. No obstante, el beneficio en términos de reducción del RCV es de un 16% con el tratamiento intensivo con estatinas²⁷, lo que corrobora su utilidad en la prevención cardiovascular de los diabéticos.

En la misma línea, un análisis de los beneficios cardiovasculares y riesgos de desarrollar diabetes por el tratamiento con estatinas en el estudio JUPITER²⁸ demuestra que aunque el tratamiento se asoció con un aumento del 28% de diabetes

(p=0,01), se evitaron en este grupo un total de 134 eventos o muertes de origen vascular por cada 54 nuevos casos de diabetes diagnosticados. Parece, pues, que los beneficios cardiovasculares del tratamiento con estatinas superan con creces el riesgo de diabetes, incluso en los sujetos con alto riesgo de desarrollar esta enfermedad.

En cambio, el reciente estudio japonés J-PREDICT, realizado en individuos con intolerancia a la glucosa²⁹, encuentra un efecto beneficioso de pitavastatina sobre la aparición de nuevos casos de diabetes, experimentando, el grupo que recibió 1-2 mg/día de pitavastatina y consejos para la modificación del estilo de vida, una reducción del 18% de la incidencia de diabetes (objetivo primario del estudio) en relación con el grupo control, que solo recibió el asesoramiento para adquirir hábitos saludables. Esto indica que el efecto diabetogénico de las estatinas no parece ser un efecto de clase, y la pitavastatina puede tener un comportamiento diferente.

En relación con el empleo de ezetimiba en diabéticos, un metaanálisis³⁰ muestra que la eficacia hipocolesteremiante de ezetimiba es mayor entre los diabéticos, con reducciones significativamente mayores en c-LDL, colesterol total y no HDL en comparación con los pacientes no diabéticos.

Según la Guía Europea ESC/EAS³, en el caso de que en el paciente diabético no consiguiéramos el objetivo de c-LDL a las máximas dosis de estatinas toleradas, podríamos valorar la asociación con ezetimiba. La adición de ezetimiba contribuye a mejorar el porcentaje de pacientes que alcanzan el adecuado control del c-LDL³¹.

5. Pacientes en prevención primaria de alto riesgo cardiovascular

La prevención de las ECV debe realizarse actuando sobre los factores de RCV teniendo en cuenta el riesgo global de cada individuo. El RCV estima la probabilidad de sufrir una ECV en un determinado periodo de tiempo, generalmente 10 años, basándose en la presencia, o no, de enfermedad coronaria previa u otras formas clínicas de enfermedad vascular arteriosclerótica, y en la valoración conjunta de determinados factores de riesgo. El cálculo del RCV global permite tomar decisiones individualizadas en función del riesgo que presenta cada paciente. Identifica pacientes de alto riesgo que demandarían una intervención más precoz e intensa que aquellos de bajo riesgo.

El proyecto europeo SCORE ha permitido desarrollar un sistema de estimación del RCV global basado en la práctica clínica europea y considerando las variaciones geográficas de dicho riesgo. Se trata de un método de cálculo de mortalidad cardiovascular a 10 años. En las guías europeas² se aboga, para España, por la utilización en la práctica clínica de las tablas SCORE adaptadas a los países europeos de bajo riesgo.

La utilización de fármacos hipolipemiantes en prevención primaria, especialmente estatinas, debe contemplar si el beneficio para la prevención cardiovascular es suficiente para recomendar su utilización. Un artículo reciente se plantea, de forma provocativa, si a partir de los 50 años de edad será necesario añadir estatinas al agua potable³², y señala que en la mayoría de los individuos mayores de 50 años de

edad es suficiente la presencia de un factor de RCV adicional para considerar seriamente la terapia con estatinas. Al respecto, se ha publicado un metaanálisis³³ que concluye que en individuos con un riesgo inferior al 10%, cada 1 mmol/l de reducción en el c-LDL produce una disminución absoluta del 11 por 1.000 de episodios vasculares mayores a 5 años. No obstante, en prevención primaria el beneficio del tratamiento con estatinas es menos claro que en otros grupos de pacientes (prevención secundaria, dislipidemias genéticas, diabetes), y debemos considerar la presencia de otros factores que puedan incrementar el RCV. La eficacia de las estatinas es dependiente del riesgo: mayor beneficio en pacientes con riesgo elevado³⁴.

6. Pacientes con enfermedad renal crónica

En las guías europeas de prevención cardiovascular² también se considera de muy alto RCV a los pacientes con ERC y un GFR < 30 ml/min/1,73 m², estableciéndose para ellos el mismo objetivo de control (c-LDL por debajo de 70 mg/dl, o al menos una reducción del 50% respecto al basal) que para los pacientes que presentan antecedentes de enfermedad vascular arteriosclerótica (prevención secundaria); y además, se clasifica de alto RCV a aquellos pacientes con ERC y un GFR entre 30 y 60 ml/min/1,73 m², asignándoles como objetivo un c-LDL por debajo de 100 mg/dl. Para la consecución del adecuado control lipídico, el tratamiento con estatinas es necesario en la mayoría de estos casos.

Un metaanálisis³⁵ demuestra la eficacia de las estatinas para reducir el RCV en pacientes con ERC. Otro reciente metaanálisis³⁶, que incluyó 11 estudios clínicos con un total de 21.295 participantes, concluye que el tratamiento con estatinas reduce la mortalidad total ($p < 0,0001$) y los episodios cardiovasculares y cerebrovasculares ($p = 0,0001$ y $p = 0,0022$, respectivamente) en los pacientes con ERC que no requieren diálisis. En cambio, el uso de estatinas en pacientes con ERC en diálisis resultó en un efecto no significativo sobre la mortalidad total y sobre los episodios cerebrovasculares, pero tuvo el efecto de reducir la muerte por causas cardíacas ($p < 0,05$) y los episodios cardiovasculares ($p < 0,05$).

El control estricto del c-LDL destinado a disminuir el RCV en pacientes con deterioro de la función renal cuenta con el aval de diversos estudios. El estudio SHARP, en pacientes con ERC, demuestra que la asociación de simvastatina con ezetimiba reduce la morbimortalidad cardiovascular⁸.

En la Guía KDIGO 2013³⁷ se recomienda el tratamiento con una estatina o con la combinación de estatina y ezetimiba para individuos a partir de los 50 años con un GFR < 60 ml/min/1,73 m². En adultos con ERC en diálisis se recomienda que el tratamiento con estatinas o con combinación de estatina y ezetimiba no se inicie, aunque no se recomienda interrumpir este tratamiento en aquellos pacientes que ya lo están recibiendo en el momento de inicio de la diálisis.

En la elección de la estatina debemos valorar su eficacia hipocolesterolemiantes y su seguridad. Las que presentan un mayor riesgo de producir reacciones adversas debidas a interacciones farmacológicas son las que se metabolizan por la vía del citocromo P450 3A4 (lovastatina, simvastatina, atorvastatina)³⁸. También la incidencia de miopatía con el

tratamiento con estatinas es mayor en sujetos que presentan ERC, por ello es más adecuada la utilización de estatinas dotadas de una menor excreción renal: atorvastatina, fluvastatina y pitavastatina, que son las recomendadas por las guías europeas para el tratamiento de la dislipidemia en la ERC³; también en el documento español de consenso sobre la ERC de 2012³⁹ se señala la utilización preferente de estas estatinas.

7. Pacientes con dislipidemia aterogénica

Las características que definen la dislipidemia aterogénica son la presencia de una concentración aumentada de triglicéridos (≥ 150 mg/dl), abundancia de partículas de LDL pequeñas y densas, y una disminución de la concentración de c-HDL (< 39 mg/dl).

La Guía 2013 de ACC/AHA⁴ plantea exclusivamente en este caso el tratamiento con estatinas. La recién publicada Guía Clínica para la detección, diagnóstico y tratamiento de la Dislipemia Aterogénica en Atención Primaria, avalada por las sociedades españolas de Atención Primaria y por la Sociedad Española de Arteriosclerosis, aboga por el tratamiento en primera instancia con estatinas, y si no se consigue el control, asociar a las dosis máximas toleradas de estas, resinas o ezetimiba para conseguir el objetivo adecuado de c-LDL. También señala que las otras alteraciones lipídicas (c-HDL bajo, trigliceridemia elevada), que con frecuencia no se corrigen de forma adecuada mediante el tratamiento con estatinas, deben ser consideradas. Así pues, el tratamiento de la dislipidemia aterogénica debe ir encaminado al control del c-LDL como objetivo terapéutico principal, pero sin olvidarse de estrategias que modifiquen las concentraciones de triglicéridos y c-HDL, componentes esenciales de esta dislipidemia y responsables del riesgo residual presente en estos sujetos. Para ello, el control adecuado del metabolismo de la glucosa, así como el consumo de una dieta saludable, como la mediterránea, el ejercicio regular, un adecuado control de la presión arterial y el abandono del hábito tabáquico son fundamentales.

Si las medidas higiénico-dietéticas y el tratamiento con estatinas consiguen el objetivo de c-LDL propuesto, pero a pesar de ello siguen persistiendo las otras alteraciones de la «tríada lipídica» (triglicéridos por encima de 150 mg/dl y c-HDL por debajo de 39 mg/dl) (fig. 1), una alternativa podría ser añadir un fibrato, por su efecto sobre la trigliceridemia (reducción del 36%) y el c-HDL (incremento del 10%) (tabla 3). Aunque en los estudios FIELD⁴⁰ y ACCORD⁴¹ el fenofibrato no demostró reducir la mortalidad cardiovascular, sí consigue beneficio en el subgrupo de pacientes con dislipidemia aterogénica, tal como ha evidenciado un metaanálisis⁴².

La Guía Europea ESC/EAS³ señala que «los fibratos y especialmente el fenofibrato por su bajo potencial miopático están indicados como tratamiento combinado con estatinas para mejorar el control lipídico en pacientes con dislipidemia aterogénica combinada, especialmente en pacientes con síndrome metabólico».

Conviene proceder con cautela ante la posible aparición de efectos musculares adversos⁴³. El riesgo de miopatía es mayor con gemfibrozilo y, por lo tanto, se debe evitar la combinación de este fármaco con las estatinas. Recordemos que las estatinas son un sustrato del transportador OATP1B1

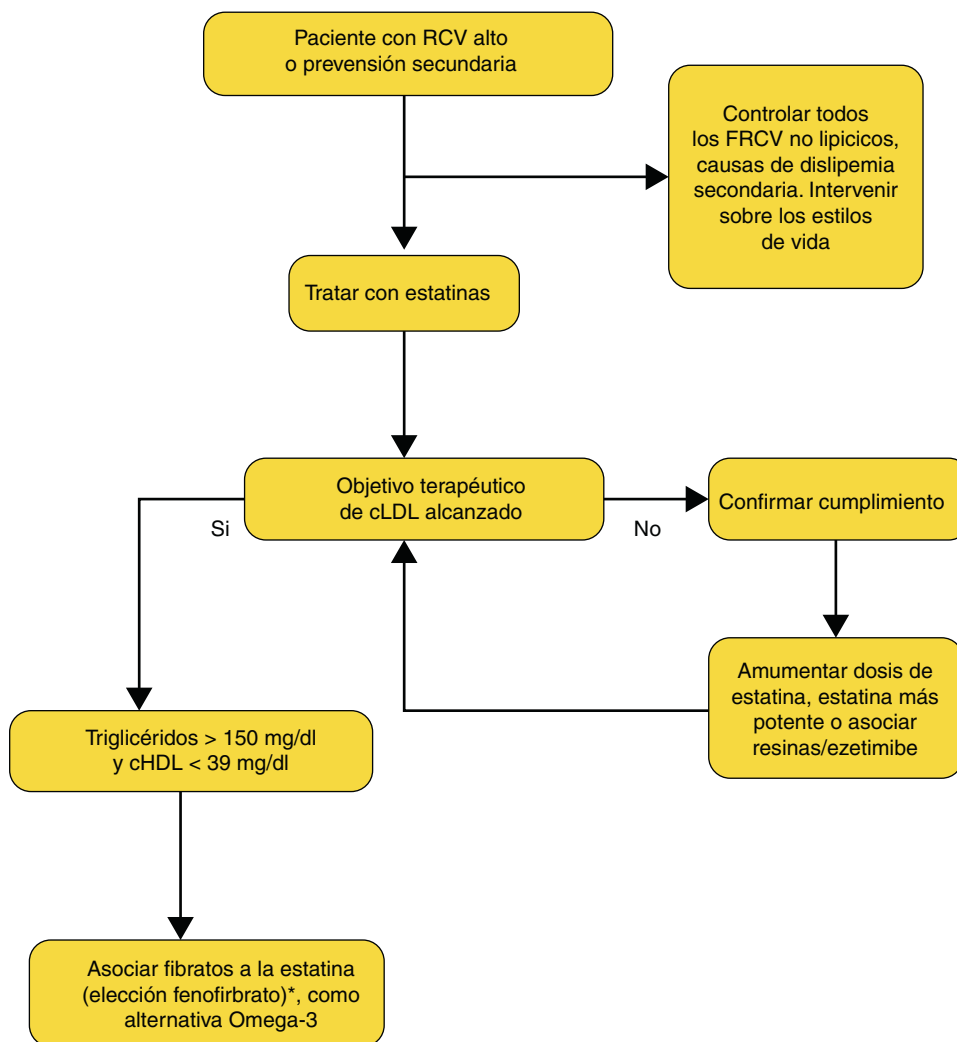


Figura 1 Abordaje del tratamiento de los pacientes con dislipidemia aterogénica propuesto por SEA, SEMERGEN, semFYC y SEMG. Tomada de: Guía Clínica para la detección, diagnóstico y tratamiento de la dislipidemia aterogénica en Atención Primaria. Documento SEMERGEN 2014. Disponible en: http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=2&ved=0CDYQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.semg.es%2Fimagenes%2Fstories%2Frecursos%2F2014%2Fdocumentos%2FGuia_Dislipemia.pdf&ei=P39eU...8loaG0AXLqIHwCQ&usg=AFQjCNHsxbSbJxNjFsZoK.vWjLk4jUeTcg.

y que gemfibrozilo es un potente inhibidor del mismo. Este mecanismo explica la interacción entre cerivastatina y gemfibrozilo, que produjo casos de rhabdomiolisis mortal y ocasionó la retirada de esta estatina⁴⁴. Mejor será, entonces, combinar la estatina con fenofibrato, lo cual redundará en una mayor reducción del colesterol no HDL y potenciará la acción predominante sobre el colesterol LDL de la estatina. Los fibratos, además de reducir la trigliceridemia, aumentan el tamaño de las partículas LDL, confiriéndoles menor aterogeneidad.

Los omega-3 a dosis superiores a unos 3g/día pueden ser una alternativa para el tratamiento de la dislipidemia mixta, en el caso de que exista intolerancia o contraindicación para la utilización de los fibratos asociados a estatinas. No obstante, en el seguimiento de una cohorte de pacientes con múltiples factores de RCV, el tratamiento diario con ácidos grasos omega-3 no redujo la morbimortalidad cardiovascular⁴⁵, y un metaanálisis⁴⁶ que incluyó 20 estudios con 68.680 pacientes no encontró asociación

estadísticamente significativa de la administración de suplementos de omega-3 con un menor riesgo de mortalidad total, muerte cardíaca, muerte súbita, IM o accidentes cerebrovasculares.

En relación con el ácido nicotínico, aunque es el fármaco que más incrementa el c-HDL, tras la finalización de la revisión de los resultados disponibles del estudio HPS2-THRIVE⁴⁷, se ha concluido que actualmente el balance beneficio-riesgo de la combinación ácido nicotínico/laropirant es desfavorable. En consecuencia se ha decidido suspender la autorización de comercialización de este medicamento, aunque existe la posibilidad de utilizar ácido nicotínico aislado en fórmula magistral.

Otras estrategias dirigidas a incrementar el c-HDL con la inhibición de la CETP no han conseguido reducir la morbimortalidad cardiovascular. Es el caso de torcetrapib en el estudio ILLUMINATE⁴⁸, que se asoció a un incremento de la presión arterial, un deterioro de la función endotelial y un aumento de la morbimortalidad cardiovascular,

a pesar del incremento en la concentración de c-HDL, o dalcetrapib en el estudio OUTCOMES⁴⁹, que en pacientes con un síndrome coronario agudo reciente aumentó los niveles de c-HDL, pero no redujo el riesgo de episodios cardiovasculares recurrentes. Aunque estos fármacos consiguen notables aumentos del c-HDL se han planteado dudas sobre su funcionalidad, y su desarrollo ha sido suspendido antes de su comercialización; no obstante, de esta familia continúan en fase de investigación evacetrapib y anacetrapib, este último, en un reciente estudio⁵⁰ en pacientes de alto riesgo, consigue un incremento del c-HDL del 138,1% y una reducción del c-LDL del 39,8%. No obstante, habrá que corroborar con estudios de morbimortalidad cardiovascular si estos buenos resultados sobre el perfil lipídico son extrapolables a la prevención cardiovascular. Así pues, hasta el momento las estrategias dirigidas a incrementar el c-HDL con ácido nicotínico/laropirant o con la inhibición de la CETP no han conseguido los resultados esperados y en ningún caso resultan recomendables.

Conclusiones

La hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo de morbimortalidad cardiovascular y nuestras intervenciones terapéuticas deben dirigirse a tratar el RCV y no exclusivamente el colesterol. Las directrices reseñadas en la Guía 2013 de ACC/AHA abogan por la utilización de estatinas para la prevención cardiovascular, e incrementan el número de personas subsidiarias de recibir tratamiento con estatinas en comparación a las anteriores recomendaciones, especialmente entre diabéticos y en sujetos en prevención primaria⁵¹.

Parece, pues, importante la evaluación global del RCV y el tratamiento con estatinas de alta intensidad, pero sin olvidarnos de otros aspectos positivos que nos ofrecen las guías europeas, en las que el establecimiento de objetivos específicos de c-LDL facilita el manejo y el seguimiento de los pacientes que pueden tener un mayor beneficio en la prevención cardiovascular, como son aquellos con alto y muy alto RCV. En la elección final de un fármaco determinado y su dosificación hay que considerar siempre los tratamientos concomitantes y la tolerancia, el estado clínico del paciente y sus preferencias, haciéndolo partícipe de las opciones terapéuticas como mejor forma de mejorar el cumplimiento, intentando evitar la inercia clínica de forma que, en términos de prevención cardiovascular, no lleguemos demasiado tarde.

Las guías de práctica clínica tratan de condensar la mayor evidencia clínica considerando las necesidades de la mayoría de los pacientes en la mayor parte de circunstancias, pero la decisión final de «qué y cómo hacer» en el cuidado de cada paciente en particular debe ser tomada por el médico, de acuerdo con el paciente y a la vista de todas las circunstancias que presente o afecten a este.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2014.10.015>.

Bibliografía

1. Palazón-Bru A, Gil-Guillén VF, Orozco-Beltrán D, Pallarés-Carratalá V, Valls-Roca F, Sanchís-Domenech C, et al. Is the physician's behavior in dyslipidemia diagnosis in accordance with guidelines? Cross-sectional ESCARVAL Study. *PLoS One*. 2014;9:e91567, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0091567>.
2. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis*. 2012;223:1-68.
3. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al., European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
4. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63:2889-934.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
6. Raymond C, Cho L, Rocco M, Hazen SL. New cholesterol guidelines: Worth the wait. *Cleve Clin J Med*. 2014;81:11-9.
7. Buchwald H, Varco RL, Boen JR, Williams SE, Hansen BJ, Campos CT, et al. Effective lipid modification by partial ileal bypass reduced long-term coronary heart disease mortality and morbidity: Five-year posttrial follow-up report from the POSCH. Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias. *Arch Intern Med*. 1998;158:1253-61.
8. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181-92.
9. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: Long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:1245-55.
10. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
11. Yogo M, Sasaki M, Ayaori M, Kihara T, Sato H, Takiguchi S, et al. Intensive lipid lowering therapy with titrated rosuvastatin yields greater atherosclerotic aortic plaque regression: Serial magnetic resonance imaging observations from RAPID study. *Atherosclerosis*. 2014;232:31-9.

12. U. S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury [consultado 19 Abr 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>
13. Egan A, Colman E. Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy. *N Engl J Med*. 2011;365:285-7.
14. Gudzone KA, Monroe AK, Sharma R, Ranasinghe PD, Chelladurai Y, Robinson KA. Effectiveness of combination therapy with statin and another lipid-modifying agent compared with intensified statin monotherapy: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;160:468-76.
15. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, Harrington RA, Peterson JL, Sisk CM, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): Comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2008;156:826-32.
16. Raal F, Pilcher G, Panz V, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*. 2011;124:2202-7.
17. Frishman W, Ricotta DN. Mipomersen: A safe and effective antisense therapy adjunct to statins in patients with hypercholesterolemia. *Cardiol Rev*. 2012;20:90-5.
18. Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation*. 2012;126:2408-17.
19. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: The GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2541-8.
20. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: A single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013;381:40-6.
21. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93.
22. Nichols GA, Joshua-Gotlib S, Parasuraman S. Independent contribution of A1C, systolic blood pressure, and LDL cholesterol control to risk of cardiovascular disease hospitalizations in type 2 diabetes: An observational cohort study. *J Gen Intern Med*. 2013;28:691-7.
23. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Prevention, Management of Complications. *Diabetes*. 2014;37 Suppl 1:S38.
24. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. 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.
25. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. 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.
26. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: A collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375:735-42.
27. 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 statin therapy: A meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556-64.
28. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: An analysis from the JUPITER trial. *Lancet*. 2012;380:565-71.
29. Odawara M, Yamazaki T, Kishimoto J, Ito C, Noda M, Terauchi Y, et al. Effect of pitavastatin on the incidence of diabetes in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. Abstract 128 [consultado 2 Dic 2013]. Disponible en: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/3645>
30. Leiter LA, Betteridge DJ, Farnier M, Guyton JR, Lin J, Shah A, et al. Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/statin vs. statin monotherapy in patients with and without diabetes: An analysis of pooled data from 27 clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:615-28.
31. Maron DJ, Hartigan PM, Neff DR, Weintraub WS, Boden WE, COURAGE Trial Investigators. Impact of adding ezetimibe to statin to achieve low-density lipoprotein cholesterol goal (from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation [COURAGE] Trial). *Am J Cardiol*. 2013;111:1557-62.
32. Kennet J. Will routine use of statins after age 50 become as common as fluoridating drinking water? It should! *Mo Med*. 2013;110:342-3.
33. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581-90.
34. Minder CM, Blumenthal RS, Blaha MJ. Statins for primary prevention of cardiovascular disease: The benefits outweigh the risks. *Curr Opin Cardiol*. 2013;28:554-60.
35. Hou W, Lv J, Perkovic V, Yang L, Zhao N, Jardine MJ, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2013;34:1807-17.
36. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, et al., Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy-A meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res*. 2013;72:35-44.
37. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:259-305.
38. García-Ríos A, Delgado-Lista J, Pérez P, Fuentes-Jiménez F, Pérez-Jiménez F, López-Miranda J. Eficacia de las estatinas en el manejo de la dislipemia. Un paso adelante. *Rev Esp Cardiol*. 2011;11 Supl. B:14-20.
39. Martínez-Castelao A, Gorriz-Teruel JL, Bocor-SanJuan J, Segura-De La Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso sobre la Enfermedad Renal Crónica. *Nefrología*. 2014;34:243-62.
40. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. 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.
41. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74.
42. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:692-4.
43. Amend KL, Landon J, Thyagarajan V, Niemcryk S, McAfee A. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis with statin and fibrate use in an insured US population. *Ann Pharmacother*. 2011;45:1230-9.
44. Shitara Y, Hirano M, Sato H, Sugiyama Y. Gemfibrozil and its glucuronide inhibit the organic anion transporting polypeptide 2 (OATP2/OATP1B1:SLC21A6)-mediated hepatic uptake

- and CYP2C8-mediated metabolism of cerivastatin: Analysis of the mechanism of the clinically relevant drug-drug interaction between cerivastatin and gemfibrozil. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;311:228–36.
45. Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, Barlera S, Caimi V, Longoni P, et al., Risk and Prevention Study Collaborative Group. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med.* 2013;368:1800–8.
 46. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012;308:1024–33.
 47. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: Trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J.* 2013;34:1279–91.
 48. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJP, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med.* 2007;357:2109–22.
 49. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2089–99.
 50. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, Davidson M, Brinton EA, Gotto AM, et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2010;363:2406–15.
 51. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D’Agostino RB, Williams K, Neely B, Sniderman AD, et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *N Engl J Med.* 2014;370:1422–31.
 52. Stein E. New statins and new doses of older statins. *Curr Atheroscler Rep.* 2001;3:14–8.
 53. Alonso Karlezi RA, Mata Pariente N, Mata López P. Control de las hiperlipemias en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2006;6 Supl G:24–35.
 54. Alagona P Jr. Pitavastatin: Evidence for its place in treatment of hypercholesterolemia. *Core Evid.* 2010;5:91–105.
 55. Ros E. Inhibición de la absorción intestinal del colesterol: nueva diana terapéutica. *Clin Invest Arterioscler.* 2003;15:261–75.
 56. Ansell BJ. Rationale for combination therapy with statin drugs in the treatment of dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2005;7:29–33.
 57. Birjmohun RS, Hutten B, Kastelein JJ, Stroes ES. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compound: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:185–97.
 58. Barter P, Ginsberg HN. Effectiveness of combined statin plus omega-3 fatty acid therapy for mixed dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2008;102:1040–5.