

Artículo de revisión

Dislipemias: de las guías a la práctica clínica

Dyslipidemia: from guidelines to clinical practice

Dislipidemia: de orientações para a prática clínica

Sebastián Rosano Zanetti

Internista. Asistente de Clínica Médica

Washington Vignolo

Internista. Profesor Agregado de
Clínica Médica

Resumen: La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es altamente prevalente y se asocia con elevada morbi-mortalidad. El control de los distintos factores de riesgo cardiovascular es una estrategia fundamental en su prevención y tratamiento. La reducción de los niveles de lipoproteínas aterogénicas, en particular LDL-colesterol, ocupa un rol central en este sentido. Diversas guías de práctica clínica han sido elaboradas con el propósito de establecer estrategias de tratamiento que logren un control eficaz de estos factores de riesgo cardiovascular. El presente trabajo revisa los conceptos más relevantes presentados en las guías de práctica clínica más recientes para el tratamiento de las dislipemias, abordando aquellas situaciones en las cuales existe mayor controversia y el nivel de evidencia es menor.

Palabras clave: dislipemias, enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Summary: Atherosclerotic cardiovascular disease is highly prevalent and is associated with high morbidity and mortality. Management of cardiovascular risk factors is a central strategy on its prevention and treatment. Reduction of atherogenic lipoprotein levels, in particular LDL-cholesterol, plays a key role in this regard. Several clinical practice guidelines have been developed with the purpose of establishing treatment strategies that achieve an effective control of these cardiovascular risk factors. This paper reviews the most relevant concepts presented in the most recent clinical practice guidelines for the treatment of dyslipidaemias, and seeks to address those situations in which there is greater controversy and lower level of evidence.

Key words: dyslipidemia, atherosclerotic cardiovascular disease.

Resumo: A doença cardiovascular aterosclerótica é altamente prevalente e está associada a alta morbidade e mortalidade. O controle dos diferentes fatores de risco cardiovascular é uma estratégia fundamental em sua prevenção e tratamento. A redução dos níveis de lipoproteínas aterogénicas, em particular o LDL-colesterol, ocupa um papel central a este respeito. Várias orientações de prática clínica foram desenvolvidas com o objetivo de estabelecer estratégias de tratamento que permitam um controle efetivo desses fatores de risco cardiovascular. Este artigo analisa os conceitos mais relevantes apresentados nas diretrizes de prática clínica mais recentes para o tratamento da dislipidemia, abordando as situações em que há maior controvérsia e o nível de evidência é menor.

Palavras-chave: dislipidemia, doença cardiovascular aterosclerótica

Recibido: 12/03/2017 - **Aceptado:** 15/10/2017

Clínica Médica "B", Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay
Correspondencia: **E-mail:** sebarz0205@gmail.com

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) principalmente la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular, es la principal causa de muerte a nivel mundial ⁽¹⁾. A modo de ejemplo, en el continente europeo da cuenta de más de 4 millones de muertes anuales ⁽²⁾. Por otro lado, cada vez más pacientes sobreviven un primer evento cardiovascular y tienen alto riesgo de recurrencias ^(3,4). El aumento de los niveles sanguíneos de lipoproteínas aterogénicas, en particular el LDL colesterol (LDLc), juega un rol central en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Este hecho está bien demostrado en una multiplicidad de estudios de carácter observacional, epidemiológicos y ecológicos. Asimismo, la reducción de los niveles de colesterol se asocia con una disminución en el número de eventos ateroscleróticos cardiovasculares ⁽⁵⁾.

El presente trabajo busca revisar y resumir los aspectos más importantes aportados por las guías de práctica clínica del American College of Cardiology y la American Heart Association (ACC/AHA) publicada en 2013 y su actualización realizada en 2016, así como de la guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) publicada este mismo año. Se pretende además realizar una revisión crítica de las mismas, especialmente en aquellas situaciones en las cuales el nivel de evidencia es menor.

Guía ACC/AHA 2013

La guía ACC/AHA 2013 realiza recomendaciones orientadas al tratamiento de los niveles de colesterol con la finalidad de disminuir el riesgo de ECV aterosclerótica, entendida como enfermedad coronaria (EC), ataque cerebrovascular (ACV) y/o enfermedad arterial periférica de presumible origen aterosclerótico. Estas recomendaciones se aplican en prevención primaria y secundaria de hombres y mujeres mayores de 21 años ⁽⁶⁾. La guía ACC/AHA 2013 no busca ser una guía para la detección, evaluación y/o tratamiento de las dislipemias en su conjunto, sino que se limita a analizar el uso de estatinas para disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos.

Para la realización de la guía se siguieron las recomendaciones realizadas por el National Institute of Medicine. Se plantearon preguntas críticas y se realizó una búsqueda sistemática de los trabajos con la mayor calidad metodológica disponible. Es así que para formular recomendaciones se toma en cuenta únicamente la evidencia originada en ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), revisiones sistemáticas y meta-análisis ⁽⁶⁾.

Existe un extenso cuerpo de evidencia que avala el uso de estatinas, para la prevención primaria y secundaria, de eventos vasculares fatales y no fatales, en hombres y mujeres mayores de 21 años. La utilización de estatinas logra beneficio neto en personas con riesgo cardiovascular (CV) aumentado. Esto significa que el beneficio del tratamiento supera claramente el riesgo de efectos adversos. Este efecto se mantiene para un amplio rango de valores de LDLc ^(5,6).

La reducción del riesgo relativo de eventos CV ateroscleróticos es proporcional a la magnitud de la reducción de los valores de LDLc respecto a su valor basal. La reducción del riesgo absoluto de eventos CV ateroscleróticos es proporcional a la reducción de riesgo relativo pero también al riesgo CV absoluto de base, es decir, que aquellos individuos con mayor riesgo CV basal se benefician en mayor medida del uso de estatinas ⁽⁷⁾. Por lo tanto, la guía plantea la necesidad de identificar aquellos grupos de pacientes que tienen mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento con estatinas (grupos de riesgo).

La evidencia disponible apoya una estrategia basada en el uso de dosis fijas de estatinas para disminuir el número de eventos CV ateroscleróticos en pacientes con riesgo CV alto. El grupo de trabajo no encontró evidencia que apoyara el tratar de lograr un valor determinado de colesterol LDL o no-HDL en sangre. Esta estrategia se aparta del paradigma previo de tratamiento hipolipemiente propuesto por ATP III y apoyado como veremos luego por la pauta ESC 2016 ^(4,8).

La guía clasifica la intensidad del tratamiento con estatinas en tres categorías: alta, moderada y baja. Estas categorías se definen en función del grado de disminución de la concentración de LDLc promedio observado. El tratamiento de intensidad alta es aquel que logra un descenso del LDLc igual o mayor al 50%. El tratamiento de intensidad moderada es el que genera reducción de concentración de LDLc entre 30-50% del valor basal. Por último el tratamiento de intensidad baja provoca una disminución de la concentración de LDLc menor al 30% ^(5,9). Estos son los descensos promedios de concentración de LDLc observados en los estudios analizados en el meta análisis de los Cholesterol Treatment Trialists Collaboration del 2010 que emplearon varios tipos y dosis de estatinas. La guía plantea incorporar grados de disminución del LDLc como objetivo en el seguimiento de los pacientes en vistas a disminuir el riesgo de eventos CV ateroscleróticos.

Los fármacos y dosis utilizados para alcanzar esos objetivos se muestran en la tabla 1.

Terapia de alta intensidad	Terapia de intensidad moderada	Terapia de baja intensidad
Reducción LDL \geq 50%	Reducción LDL 30-50%	Reducción LDL < 30%
Atorvastatina 80 (40) mg Rosuvastatina 20 (40) mg	Atorvastatina 10 (20) mg Rosuvastatina 10 (5) mg Simvastatina 20-40 mg Pravastatina 40 (80) mg	Simvastatina 10 mg Pravastatina 10-20 mg

Tabla 1: Fármacos y dosis utilizados en el tratamiento de las dislipemias. En negrita se muestran los fármacos disponibles en nuestro medio. Se prefieren las dosis que no se muestran entre paréntesis, Atorvastatina a dosis de 40 mg se utilizó en 1 solo ECA, en pacientes que no toleraron dosis mayores. Simvastatina 80 mg no se recomienda por la FDA por presentar mayor riesgo de miopatía y rabdomiólisis (5).

Hasta el momento de la publicación de las guías 2013, no se encontró evidencia que apoyara el uso de otros fármacos hipolipemiantes distintos de las estatinas ⁽¹⁰⁾. Algunos estudios más recientes que arrojaron resultados positivos con terapias hipolipemiantes combinadas serán analizados más adelante.

El tratamiento con estatinas logra una disminución del riesgo de eventos cardiovasculares en prevención primaria en la mayoría de los pacientes de alto riesgo. En cuanto a la prevención secundaria, la guía encuentra beneficio en todos los pacientes a excepción de aquellos con insuficiencia cardíaca (IC) sintomática CF II-IV y aquellos con enfermedad renal crónica (ERC) en hemodiálisis, hecho que será analizado más adelante. El beneficio se observa de forma consistente para todos los niveles de LDL \geq 70 mg/dL.

De lo dicho hasta aquí se sigue que existen grupos de pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento con estatinas. La guía identifica 4 grupos principales en quienes el beneficio de tratar supera ampliamente los riesgos de efectos adversos.

Estos son:

- 1) Pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica (síndrome coronario agudo, IAM, ángor estable, revascularización coronaria / arterial, ACV, AIT, enfermedad arterial periférica presumiblemente aterosclerótica).
- 2) Personas con LDLc \geq 190 mg/dL.
- 3) Pacientes con diabetes mellitus (DM), edad 40-75 años, LDL 70-190 mg/dL, sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica.
- 4) Personas con riesgo CV a 10 años \geq 7.5%, no DM, edad 40-75 años, LDL 70-190 mg/dL, sin enfermedad aterosclerótica clínica. (Riesgo CV a 10 años = riesgo de IAM no fatal, muerte por enfermedad coronaria, ACV fatal o no fatal).

El calculador de riesgo utilizado (Pooled Cohort Equations) se basa en la extrapolación de resultados de estudios epidemiológicos. Se desarrolló a partir de 5 cohortes poblacionales de hombres y mujeres afro-americanas y caucásicas. Dichas cohortes fueron: ARIC (Atherosclerotic Risk in Communities) ⁽¹¹⁾, CHS (Cardiovascular Health Study) ⁽¹²⁾, CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) ⁽¹³⁾, Framingham ⁽¹⁴⁾ y sus cohortes descendientes ⁽¹⁵⁾. Las ecuaciones utilizadas para el diseño del calculador lo hacen aplicable a población no hispánica, con LDLc entre 70 y 189 mg/dL, de 40 a 79 años de edad.

Recomendaciones realizadas por la guía

Grupo 1 - Prevención secundaria: Los pacientes que sobreviven a eventos vasculares ateroscleróticos presentan alto riesgo de recurrencias y muerte de causa CV. La evidencia a favor del uso de estatinas a dosis altas es contundente. Hay una reducción notoria de eventos coronarios fatales y no fatales, ACV y muerte de causa CV asociada al uso de estatinas ⁽¹⁶⁻²⁴⁾.

Considerando la evidencia disponible, el grupo de trabajo de la guía recomienda tratamiento de alta intensidad con estatinas en este grupo. La guía sugiere tratamiento con dosis moderadas en sujetos con factores de riesgo para el desarrollo de eventos adversos por estatinas incluyendo pacientes mayores de 75 años. Las recomendaciones se resumen en la tabla 2.

Enfermedad CV aterosclerótica clínica	Clase	Nivel
Iniciar o continuar terapia de alta intensidad con estatinas en ≤ 75 años.	I	A
Indicar terapia de moderada intensidad a quienes presenten características que aumenten el riesgo de eventos adversos con estatinas o presenten contraindicaciones para el uso de estatinas a alta intensidad.	I	A
Sujetos > 75 años: individualizar la indicación e intensidad del tratamiento. Mantener estatinas si tolera.	Ila	B

Tabla 2: Recomendaciones para el tratamiento con estatinas en prevención secundaria según la pauta ACC/AHA 2013 ⁽⁶⁾.

Grupo 2 – Prevención primaria. LDL ≥ 190 mg/dL.: En aquellos pacientes con LDL ≥ 190 mg/dL o triglicéridos (TG) ≥ 500 mg/dL se debe buscar causas secundarias de hipercolesterolemia previo al inicio del tratamiento, con el objetivo de evitar la administración crónica innecesaria de estatinas (tabla 3).

Causas	Aumento LDL	Aumento TG
Dieta	grasas trans, ganancia ponderal, Anorexia.	Dietas muy bajas en lípidos, ganancia ponderal, alta ingesta de carbohidratos refinados, alcoholismo.
Fármacos	diuréticos, ciclosporina, glucocorticoides, amlodarona.	Estrógenos orales, glucocorticoides, secuestrantes de ácidos biliares, inhibidores de la proteasa, ácido retinoico, anabólicos, sirolimus, tamoxifeno, beta-bloqueantes (no carvedilol), tiazidas.
Patologías	obstrucción biliar, síndrome nefrótico.	Síndrome nefrótico, IRC, lipodistrofias.
Enfermedades y cambios en el metabolismo	hipotiroidismo, obesidad, embarazo.	DM mal controlada, hipotiroidismo, obesidad, embarazo.

Tabla 3: Causas secundarias de hiperlipidemia ⁽⁶⁾.

Una vez descartadas las causas secundarias se deberá considerar la presencia de una hipercolesterolemia familiar, que exige un diagnóstico precoz, tratamiento adecuado y realización de screening familiar para la detección de otros casos que se benefician de tratamiento ⁽⁹⁾.

Los pacientes con cifras de LDL ≥ 190 mg/dL deberían ser tratados con estatinas a dosis altas, por presentar alto riesgo vital de enfermedad CV aterosclerótica. Hay que destacar que no se han realizado ECAs en pacientes con LDL > 190 mg/dL debido a que no es admisible dejar sin tratamiento a estos pacientes. Sin embargo, hay evidencia que muestra que cada 39 mg/dL de disminución del LDLc hay una reducción de eventos vasculares de 20-25% por lo que el tratamiento estatínico parece plenamente justificado ^(25,26). En este grupo de individuos el descenso de LDLc puede ser difícil de conseguir por lo que se puede considerar el uso de fármacos no estatínicos ^(5,9,27). Las recomendaciones para el tratamiento de pacientes con LDL ≥ 190 mg/dL se resumen en la tabla 4.

LDL > 190 mg/dL	Clase	Nivel
Evaluar causas secundarias de hiperlipidemia en pacientes con LDL ≥ 190 mg/dL o TG ≥ 500 mg/dL.	I	B
Indicación de terapia de alta intensidad con estatinas, a menos que existan contraindicaciones. De no tolerar el tratamiento, mantener estatinas a la máxima intensidad tolerada.	I	B
Se puede considerar tratamiento con otras drogas hipolipemiantes para mayor disminución de LDL.	Ila	C

Tabla 4: Recomendaciones para el tratamiento con estatinas de pacientes con LDL ≥ 190 mg/dL según la pauta ACC/AHA 2013 ⁽⁶⁾.

Grupo 3 – Prevención primaria. DM, edad 40-75 años, LDL 70-190 mg/dL.: La DM se asocia con un alto riesgo vascular y determina mayor morbi-mortalidad secundaria a los eventos CV ateroscleróticos. Existe un alto nivel de evidencia que demuestra beneficio del tratamiento con estatinas en diabéticos (25,28-31). La guía propone ajustar la intensidad del tratamiento según el cálculo del riesgo CV a 10 años. Si el mismo supera el 7.5% se sugiere indicar tratamiento de alta intensidad y si es menor a dicho valor tratamiento de intensidad moderada. Las recomendaciones para el tratamiento de este grupo se resumen en la tabla 5.

Tabla 5: Recomendaciones para el tratamiento con estatinas en pacientes diabéticos según la pauta ACC/AHA 2013 ⁽⁹⁾.

Diabetes mellitus LDL 70-189 mg/dL	Clase	Nivel
Iniciar o continuar terapia de moderada intensidad en individuos de 40-75 años.	I	A
Es razonable la terapia de alta intensidad en diabéticos entre 40-74 años con riesgo CV a 10 años $\geq 7,5\%$ salvo contraindicaciones.	Ila	B
En pacientes < 40 o > 75 años es razonable individualizar el tratamiento según el riesgo-beneficio, interacciones y preferencia del paciente.	Ila	C

Grupo 4 – Prevención primaria. Riesgo CV a 10 años $\geq 7,5\%$, no DM, edad 40-75 años, LDL 70-190 mg/dL.: El beneficio del tratamiento con estatinas en prevención primaria está bien establecido, siendo similar para ambos sexos, etnias y para un amplio espectro de valores de LDLc en individuos con riesgo CV elevado ⁽³²⁻⁴⁶⁾. La pauta plantea el inicio del tratamiento a aquellos pacientes con elevado riesgo CV a 10 años estimado con el calculador de riesgo pooled cohort risk equation. Las recomendaciones se resumen en la tabla 6.

Tabla 6: Recomendaciones para el tratamiento con estatinas en pacientes no diabéticos con riesgo CV a 10 años elevado según la pauta ACC/AHA 2013 ⁽⁹⁾.

LDL 70-189 mg/dL NO diabéticos	Clase	Nivel
Evaluar el riesgo CV a 10 años (calculador de riesgo) para guiar el inicio del tratamiento con estatinas.	I	B
Indicar terapia de intensidad moderada-alta a individuos entre 40-75 años con riesgo CV a 10 años $\geq 7,5\%$.	I	A
Es razonable ofrecer terapia de intensidad moderada a individuos entre 40-75 años con riesgo CV 5-7,5%.	Ila	B

Pacientes que no pertenecen a los grupos con claro beneficio: Si bien la guía no establece claramente qué estrategia se debería seguir en aquellos casos que no pertenecen a ninguno de los grupos previamente citados, se plantea que se debería tomar en cuenta diversas variables a la hora de decidir el inicio del tratamiento.

Entre otros factores que influyen en el riesgo de eventos vasculares ateroscleróticos la guía cita: LDL ≥ 160 mg/dL, dislipemias hereditarias, familiares de primer grado con enfermedad CV a edades tempranas (< 55 años hombres, < 65 años mujeres), PCR de alta sensibilidad ≥ 2 mg/L, CAC (calcificación arterial coronaria) ≥ 300 unidades Agatston o \geq percentil 75, índice tobillo-brazo $< 0,9$, riesgo de enfermedad CV aterosclerótica a largo plazo (30 años o de por vida) elevado.

En todos los casos se debe tomar en consideración el riesgo de efectos adversos o interacciones medicamentosas y las preferencias del paciente para iniciar o mantener el tratamiento. Se deja bien establecido en la pauta que el juicio clínico es insustituible, y debe primar a la hora de decidir la mejor conducta para cada paciente dado ⁽⁵⁾.

Consenso de expertos ACC 2016

Los autores de la guía ACC/AHA 2013 no encontraron evidencia que avalara el uso de fármacos no-estatinicos para la reducción de eventos CV ateroscleróticos por lo que sus recomendaciones se limitaron en forma exclusiva al uso de estatinas.

En el 2016 el ACC realiza una actualización basada en nueva evidencia que apoya el uso de algunos fármacos no estatinicos, modificando así las recomendaciones previamente realizadas, y acercándose a las recomendaciones realizadas por la ESC, que se discuten más adelante.

Además, se revisa el concepto de objetivos terapéuticos. Se reconoce que aquellos pacientes que logran mayor beneficio del tratamiento con estatinas no solamente logran determinadas reducciones del valor de LDLc basal en términos porcentuales, sino que también alcanzan valores absolutos de LDLc que caen promedialmente en un rango determinado. Se postula por tanto que quienes no alcancen dichos valores absolutos de LDLc podrían no lograr el máximo beneficio posible del tratamiento con estatinas. Se reconoce pues la importancia de considerar valores absolutos de LDLc en el seguimiento de los pacientes para tomar decisiones terapéuticas como aumentar la intensidad del tratamiento o agregar fármacos no-estatinicos ⁽⁹⁾.

El documento de la ACC de 2016 sugiere que para decidir la conveniencia del uso de un fármaco hipolipemiente no estatinico es conveniente analizar subgrupos dentro de los cuatro grupos de beneficio demostrado con estatinas analizados previamente. Se insiste además en el uso mandatorio de dosis máximas toleradas de estatinas antes de indicar otro tipo de hipolipemiantes.

Fármacos hipolipemiantes distintos de las estatinas

Niacina: La evidencia disponible hasta ahora demuestra que la adición de niacina al tratamiento hipolipemiente de sujetos con alto riesgo CV no logra mejoría de los resultados CV. Además,

se puede ver un aumento de eventos adversos como síntomas cutáneos, gastrointestinales, musculares, descompensación metabólica en diabéticos, tendencia a infecciones y sangrados.

El estudio HPS2-THRIVE incluyó 25.673 sujetos con enfermedad vascular tratados con simvastatina 40 mg por día aleatorizados a niacina asociada a laropiprant (antagonista prostaglandínico) versus placebo seguidos durante una media de 3.9 años. La adición de niacina no demostró mejoría en los eventos primarios de IAM no fatal, muerte de causa coronaria, ACV y revascularización arterial. La adición de niacina logró una disminución promedio de LDLc de tan solo 10 mg/dL. Se objetivó mayor incidencia de eventos adversos con niacina ⁽⁴⁷⁾.

Ezetimibe: Nueva evidencia proveniente del estudio IMPROVE-IT demuestra un beneficio clínicamente modesto, pero estadísticamente significativo del agregado de ezetimibe al tratamiento con estatinas. Este ensayo incluyó 18.144 pacientes con SCA previo y LDLc entre 50-100 mg/dL que fueron aleatorizados a simvastatina 40 mg/día asociada a ezetimibe 10 mg/día o simvastatina en monoterapia. El seguimiento medio fue de 7 años. El grupo asignado a tratamiento combinado mostró una disminución adicional de LDLc de 24%, logrando una reducción del riesgo absoluto de 2% del objetivo primario compuesto de muerte CV, IAM no fatal, angina inestable, revascularización, ACV no fatal (HR 0.938, IC 95% 0.89-0.99; P=0.016). No hubo diferencias significativas en los objetivos de seguridad ⁽¹⁹⁾.

Secuestrantes de ácidos biliares: El grupo de trabajo del ACC considera el uso de estos fármacos como agentes de segunda línea en intolerantes a ezetimibe, principalmente diabéticos, basado en evidencia reciente derivada de un meta-análisis de 8 ensayos clínicos y 1.038 pacientes, que demostró una disminución significativa de los niveles de LDLc, glicemia de ayuno y HbA1c con el uso de colesevelam en relación a placebo. También se pudo objetivar un aumento significativo de los niveles de TG, por lo cual se contraindica su uso con hipertrigliceridemia ≥ 300 mg/dL. El perfil de seguridad de colesevelam fue bueno. Aun así, no hay evidencia categórica del beneficio del uso de secuestrantes de ácidos biliares en los resultados CV ⁽⁴⁸⁾.

Anticuerpos monoclonales: Recientemente la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) han aprobado el uso de los anticuerpos monoclonales alirocumab y evolocumab para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigota (evolocumab también se aprobó para la hipercolesterolemia familiar homocigota) y los pacientes con muy alto riesgo CV ^(4,9). Estos fármacos inhiben la unión de una molécula llamada proproteína convertasa subtilisina-kexina tipo 9 (PCSK9) al receptor de LDLc. La PCSK9 se une al receptor de LDLc y favorece su fagocitosis y degradación a nivel lisosomal. Al inhibir la acción de la PCSK9, el receptor de LDLc es reciclado intacto tras ser fagocitado, permitiendo que cada receptor elimine varias partículas de LDLc del plasma. Como consecuencia aumenta la densidad de receptores de LDLc en la superficie celular hepática y el aclaramiento de partículas de LDLc del plasma ^(27,49,50). Estudios en fase III han demostrado la eficacia de estos fármacos en la reducción de los niveles plasmáticos de LDLc. A modo de ejemplo:

- En el estudio ODYSSEY LONG TERM, 2.341 pacientes con alto riesgo CV bajo tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas fueron asignados en forma aleatoria a alirocumab 150 mg s/c cada 2 semanas versus placebo por un total de 78 semanas. A la semana 24 el valor de LDLc se redujo en un 62% con alirocumab en relación a placebo. Además, se objetivó una reducción del colesterol no-HDL de 52 puntos porcentuales. A destacar, se alcanzó un LDLc < 70 mg/dL en el 79.3% de sujetos asignados a alirocumab, mientras que en sujetos asignados a placebo solamente 8% logró dichos valores. Dentro de los efectos adversos se observó mayor incidencia de reacciones en el sitio de inyección, mialgias, trastornos neurocognitivos (principalmente mnésicos) y oftalmológicos con alirocumab. Un análisis pos-hoc mostró menor incidencia de eventos CV en este grupo, aunque los ensayos clínicos para evaluar el impacto sobre eventos CV adversos están todavía en marcha ⁽⁵¹⁾.
- El estudio OSLER incluyó 4.454 pacientes que fueron aleatorizados a evolocumab 140 mg sc cada 2 semanas o 420 mg sc mensuales más tratamiento estándar o sólo tratamiento estándar. La mediana de seguimiento fue de 11 meses. Evolocumab redujo la concentración de LDLc un 61% (IC 95%, 59 a 63; p<0.001). Se observaron alteraciones neurocognitivas en menos del 1% de ambos grupos, pero éstas fueron más frecuentes en el grupo tratado con evolocumab. En un análisis exploratorio pre especificado hubo una reducción significativa de eventos cardiovasculares adversos totales al cabo de 1 año en el grupo asignado evolocumab más tratamiento estándar que en el de tratamiento estándar aislado (2.18% versus 0.95%; HR 0.47, IC 95% 0.28-0.98, p=0.003) ⁽⁵²⁾.

Uso de fármacos no estatinicos

Antes de agregar terapia no estatinica al plan terapéutico se debe asegurar la adherencia al tratamiento farmacológico, a los cambios en el estilo de vida y optimizar el control de otros FRCV ⁽⁹⁾. Por otra parte, el paciente debe estar con las dosis máximas de estatinas que tolere. Se deben considerar los objetivos terapéuticos deseables (porcentaje de reducción de LDLc

y/o valores absolutos del mismo) y decidir en conjunto con el paciente la eventual adición de un hipolipemiante no estatínico teniendo en cuenta los riesgos y beneficios así como las preferencias del paciente ⁽⁹⁾.

Para racionalizar el uso de fármacos no estatínicos el ACC realiza un análisis por subgrupos tomando como referencia los 4 grupos de riesgo originales.

Grupo 1 – Pacientes con enfermedad CV aterosclerótica clínica: El ACC identifica elementos que, de estar presentes ensombrecen el pronóstico CV en este grupo. Es así que se identifican 3 subgrupos:

- 1) *Con comorbilidades* – entendidas como la presencia de: DM, evento CV aterosclerótico reciente (<3 meses) o bajo estatinas, otros FRCV no controlados, elevación Lp(a), ERC que no esté en hemodiálisis.
- 2) *Sin comorbilidades* ni LDLc \geq 190 mg/dL.
- 3) *Con LDL \geq 190 mg/dL* sin causas secundarias.

Para los primeros dos subgrupos la sugerencia inicial es la adición de ezetimibe 10 mg/día al tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas. De no lograrse los objetivos terapéuticos se puede considerar el uso de anticuerpos monoclonales (combinados con los anteriores). Los secuestrantes de ácidos biliares se reservan para aquellos pacientes intolerantes a ezetimibe, aunque como ya fue mencionado no hay evidencia que mejoren los resultados CV ^(9,19,52).

Los objetivos terapéuticos son diferentes en estos dos subgrupos. La presencia de comorbilidades supone mayor riesgo CV, por lo cual el ACC sugiere alcanzar un valor absoluto de LDLc < 70 mg/dL. También se considera el uso de colesterol no-HDL como objetivo principalmente en diabéticos, en quienes el uso de LDLc como único valor de referencia puede no reflejar el potencial aterogénico de estos pacientes. Se sugiere utilizar un valor de colesterol no-HDL < 100 mg/dL como un segundo objetivo en estos sujetos. Cuando el paciente no presenta comorbilidades ni LDLc muy elevado, se puede considerar un valor de LDL < 100 mg/dL como objetivo terapéutico ⁽⁹⁾.

El tercer subgrupo engloba los sujetos con enfermedad clínica y LDLc \geq 190 mg/dL. Estas personas presentan un riesgo CV muy elevado, y se debe aplicar las mismas consideraciones mencionadas anteriormente para el diagnóstico de dislipemias hereditarias ⁽⁵⁾. La diferencia a la hora de considerar terapias no estatínicas radica en que los anticuerpos monoclonales son considerados de primera elección en este subgrupo, ya que son más eficaces para disminuir el LDLc, relegando el ezetimibe a un segundo lugar. Además, algunos pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar serán candidatos a terapias específicas como aféresis de lípidos ⁽⁵³⁾ y otros fármacos hipolipemiantes como mipomersen y lomitapide. Estos últimos presentan la característica de no influir en la densidad de receptores de LDLc de la superficie celular como sí lo hacen los otros grupos de hipolipemiantes considerados. La disminución del LDLc se logra a través de la inhibición de la síntesis de apolipoproteína B (mipomersen) o de VLDLc (lomitapide) ⁽⁵⁴⁾.

En cuanto al valor objetivo de LDL, al situarse también en un grupo de mayor riesgo CV, el ACC considera un LDL < 70 mg/dL para lograr el máximo beneficio en este subgrupo ⁽⁹⁾. Las recomendaciones terapéuticas para el tratamiento de estos subgrupos se resumen en las figuras 1, 2 y 3.

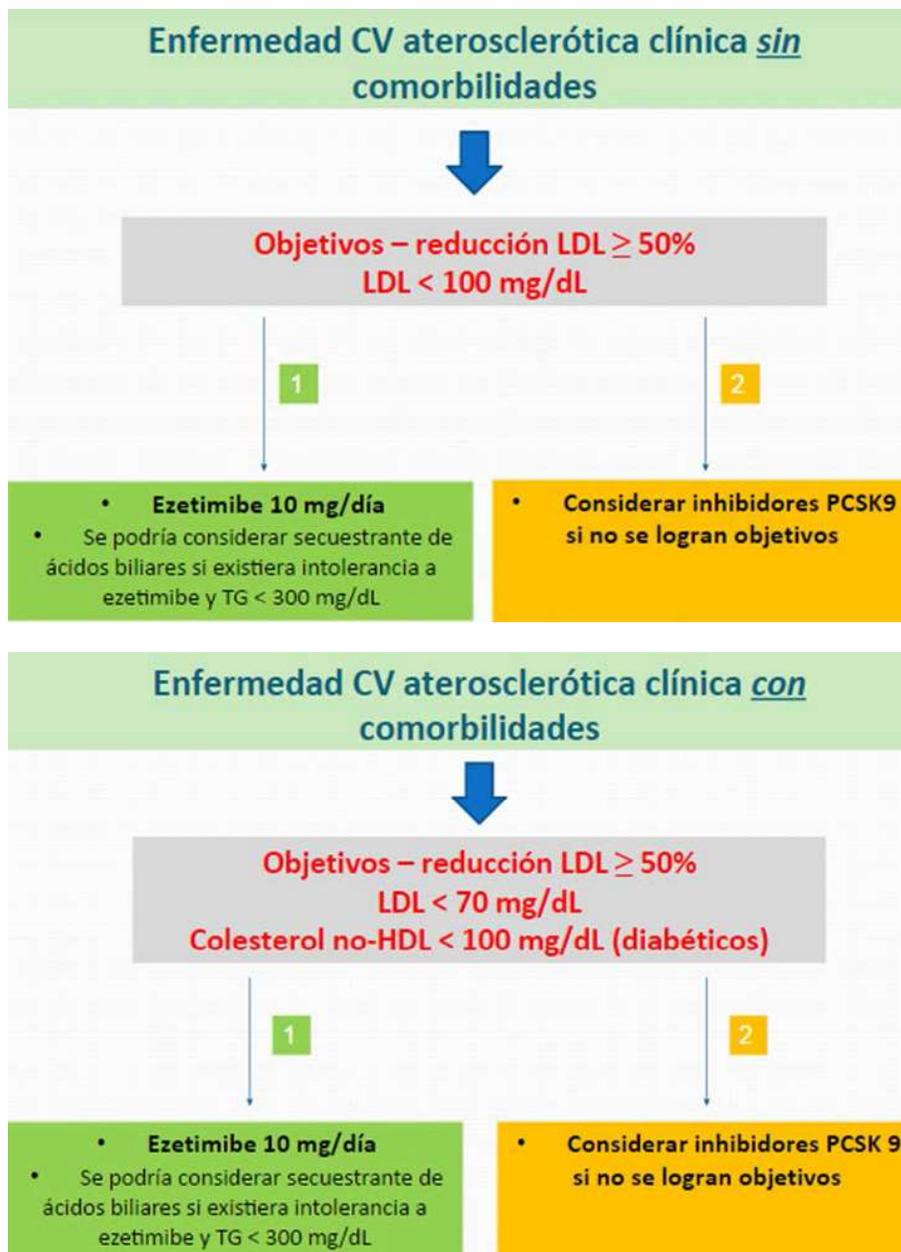


Figura 1: Algoritmo para el tratamiento no-estatinico en sujetos con enfermedad CV aterosclerótica clínica sin otras comorbilidades según el ACC⁽⁹⁾.

Figura 2: Algoritmo para el tratamiento no-estatinico en sujetos con enfermedad CV aterosclerótica clínica asociada a otras condiciones comórbidas según el ACC⁽⁹⁾.

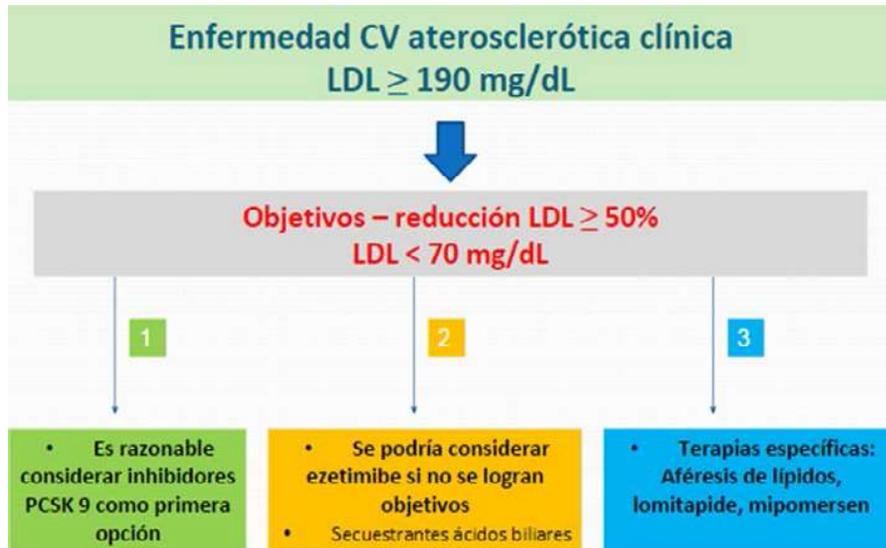


Figura 3: Algoritmo para el tratamiento no-estatinico en sujetos con enfermedad CV aterosclerótica clínica asociada a LDL \geq mg/dL según el ACC ⁽⁹⁾.

Grupo 2 – Sujetos con LDL \geq 190 mg/dL sin enfermedad clínica: Este grupo presenta menor respuesta a tratamientos no farmacológicos y a los principales grupos farmacológicos utilizados en la práctica clínica habitual. Por lo tanto, es frecuentemente necesaria la terapia combinada para lograr los objetivos terapéuticos.

El ACC recomienda el uso de ezetimibe y/o anticuerpos monoclonales, aunque en prevención primaria no define una preferencia clara entre estas dos opciones. También en este grupo se deben considerar las terapias específicas, en interconsulta con especialistas en dislipemias.

A la hora de considerar los objetivos de tratamiento, además de la reducción en términos de porcentaje del LDLc (terapia de alta intensidad, reducción esperada \geq 50%), se debe tener en cuenta que estos pacientes habitualmente no logran reducciones muy marcadas en los valores absolutos de LDLc.

Es así que se debe considerar la presencia de otros FRCV y/o marcadores de riesgo (antecedentes familiares de enfermedad CV a edad temprana, ERC, evidencia de enfermedad aterosclerótica sub-clínica, elevación Lp(a) o hs-PCR). En ausencia de dichos factores el objetivo de LDL podrá ser más laxo, considerando valores absolutos < 130 mg/dL. La presencia de elementos de mayor riesgo CV supone un riesgo sobreañadido, por lo cual el ACC considera un LDL < 100 mg/dL en estos sujetos, considerando el valor de colesterol no-HDL < 130 mg/dL en diabéticos ⁽⁹⁾. Las recomendaciones para el tratamiento de estos subgrupos se resumen en la figura 4.

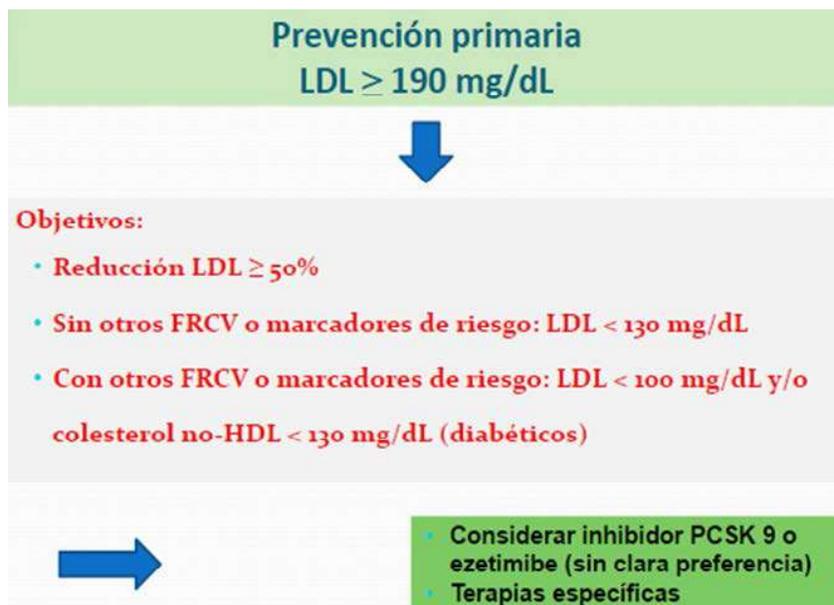


Figura 4: Recomendaciones para el tratamiento no-estatinico en sujetos con niveles de LDL \geq 190 mg/dL según el ACC ⁽⁹⁾.

Grupo 3 – Pacientes con DM en prevención primaria: El documento de la ACC de 2016 reconoce el valor de la retinopatía, la albuminuria, la ERC, la elevación de Lp(a) y la aterosclerosis subclínica como indicadores de alto riesgo en los diabéticos, acercándose a las recomendaciones de la ESC ^(4,9).

El ACC considera 2 subgrupos:

- 1) *Riesgo CV a 10 años < 7,5%*, sin evidencia de elementos de alto riesgo.
- 2) *Riesgo CV a 10 años \geq 7,5%* y/o elementos de alto riesgo.

El primer subgrupo se beneficia del tratamiento con estatinas a dosis moderadas (reducción LDLc 30-50%). También se puede considerar un objetivo de LDLc < 100 mg/dL o de colesterol no-HDL < 130 mg/dL. Si no se logran estos objetivos el primer paso debe ser aumentar la intensidad del tratamiento con estatinas (reducción LDLc \geq 50%). Si aun así no se logran los objetivos terapéuticos se puede considerar el agregado de ezetimibe. Los inhibidores PCSK9 no tienen lugar en sujetos sin enfermedad ateromatosa clínica o LDLc muy alto \geq 190 mg/dL.

En individuos con riesgo CV a 10 años \geq 7,5% y/o elementos de alto riesgo, la intensidad del tratamiento con estatinas debe ser alta desde el inicio, actuando de forma similar en el resto de los aspectos descriptos para el primer subgrupo ^(5,9). Las recomendaciones para el tratamiento de los diabéticos se resumen en las figuras 5 y 6.

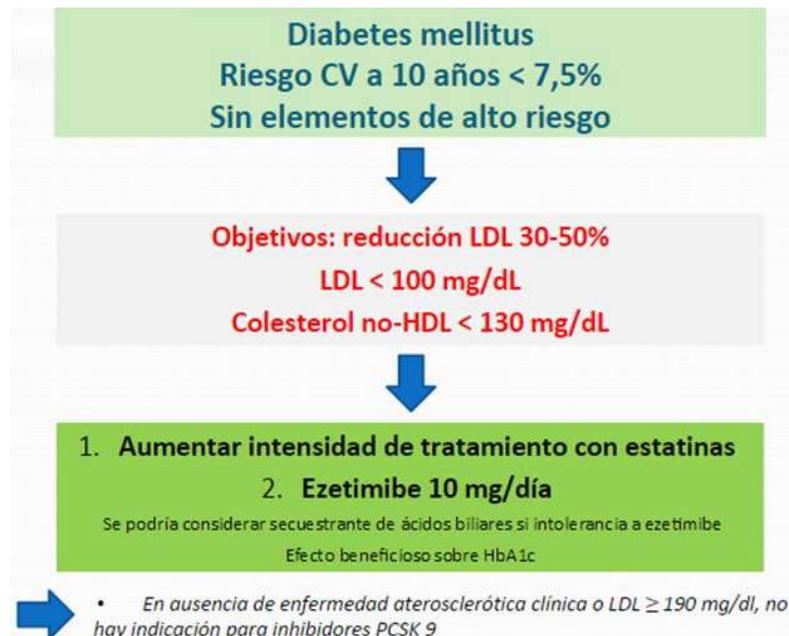


Figura 5: Recomendaciones para el tratamiento de pacientes diabéticos con bajo riesgo CV y ausencia de elementos de alto riesgo según el ACC ⁽⁹⁾.



Figura 6: Recomendaciones para el tratamiento de pacientes diabéticos con alto riesgo CV y/o presencia de elementos de alto riesgo según el ACC⁽⁹⁾.

Grupo 4 – Sujetos en prevención primaria con riesgo CV a 10 años $\geq 7,5\%$: De forma similar al grupo anterior, se deben considerar elementos de mayor riesgo CV a la hora de decidir la intensidad del tratamiento con estatinas.

Aquellos sujetos con elementos de alto riesgo (riesgo CV a 10 años $\geq 20\%$, LDL ≥ 160 mg/dL, otros FRCV mal controlados, antecedentes familiares de enfermedad CV precoz, elevación de Lp(a) o hs-PCR, aterosclerosis subclínica, otras comorbilidades -VIH, enfermedades inflamatorias crónicas, ERC-), y/o quienes no presenten respuesta suficiente a dosis moderadas de estatinas son candidatos a recibir ezetimibe previa optimización del tratamiento estatinico con dosis máximas toleradas. También se puede considerar un valor absoluto de LDL < 100 mg/dL como objetivo en estos sujetos.

Si el riesgo CV a años es $< 7,5\%$, el ACC recomienda no considerar agentes no estatinicos⁽⁹⁾. Las recomendaciones en estos subgrupos se resumen en la figura 7.

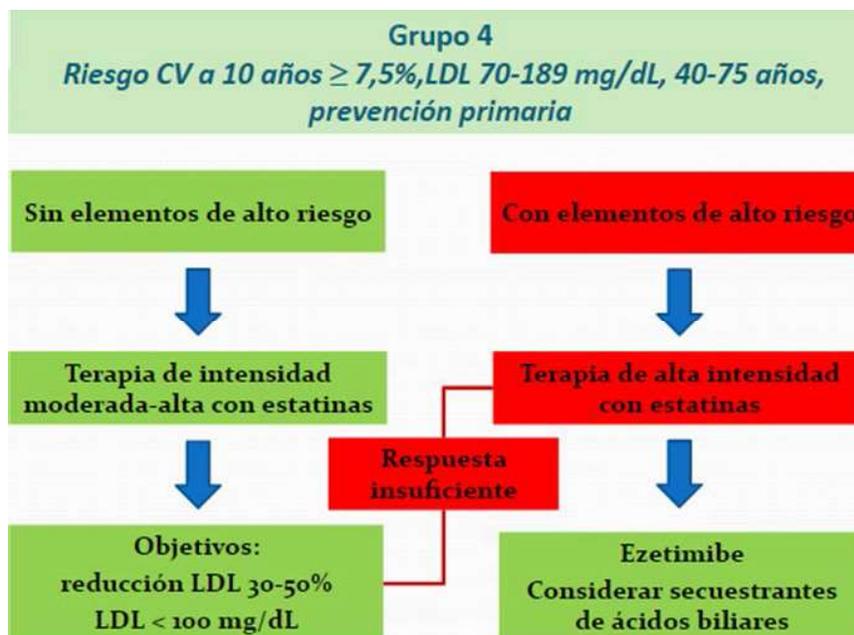


Figura 7: Recomendaciones para el tratamiento de sujetos en prevención primaria con alto riesgo CV a 10 años según el ACC⁽⁹⁾.

Guía ESC 2016

Tanto la guía ACC/AHA como la de las ESC abordan el tratamiento de la hipercolesterolemia a partir de la valoración del riesgo CV, identificando sujetos con mayor probabilidad de beneficio neto con el tratamiento hipolipemiante.

La pauta de la ESC considera que quienes presenten enfermedad CV documentada, DM 1 o 2, niveles muy altos de algún FRCV individual, ERC o hipercolesterolemia familiar, tienen un riesgo CV lo suficientemente elevado como para justificar el inicio del tratamiento hipolipemiante.

Todos los demás individuos deberían ser evaluados con algún calculador de riesgo. La ESC recomienda el sistema SCORE, que utiliza la edad (traducción del tiempo de exposición a un factor de riesgo), el sexo, la PA sistólica, el valor de colesterol total y el tabaquismo. SCORE estima el riesgo CV a 10 años de eventos ateroscleróticos fatales (para calcular eventos totales fatales y no fatales se multiplica x 3 en hombres y x 4 en mujeres). SCORE permite ajustar el cálculo del riesgo CV según el riesgo poblacional en cada país europeo (alto o bajo riesgo, basado en las tasas de mortalidad por enfermedad CV) ⁽⁵⁵⁾.

Es importante destacar que los distintos calculadores de riesgo disponibles son poco confiables al ser aplicados a poblaciones con características distintas a las analizadas en los estudios epidemiológicos a partir de los cuales surgen los mismos ⁽⁵⁶⁾. No hay calculadores basados en poblaciones latinoamericanas, debiéndose asumir algún grado de similitud con poblaciones de origen europeo, si bien esto puede llevar a errores en la estimación.

La guía de la ESC propone la categorización de los pacientes en grupos de riesgo, definidos como:

1-Riesgo muy alto:

- Enfermedad CV documentada clínicamente: IAM, SCA, revascularización coronaria, CRVM, otros procedimientos de revascularización arterial, ACV, AIT, enfermedad arterial periférica.
- Enfermedad CV documentada por imagen: hallazgos que predispongan a eventos clínicos, ej. placas carotídeas.
- DM con daño en órgano blanco como albuminuria o algún FRCV mayor.
- ERC severa con FG < 30 ml/min.
- SCORE \geq 10 %.

2-Riesgo alto:

- Elevación marcada de un FRCV (colesterol total > 310 mg/dL, PA \geq 180/110 mm Hg).
- DM sin daño de órgano blanco.
- ERC moderada con FG 30-60 ml/min.
- SCORE 5-10%.

3-Riesgo moderado:

- SCORE 1-5%.

4-Riesgo bajo:

- SCORE < 1%.

Como puede verse tanto la pauta americana como la europea consideran a los individuos con enfermedad clínica establecida como un grupo de alto riesgo CV en el cual el tratamiento hipolipemiante está plenamente justificado. La guía europea y el documento del ACC de 2016 analizado previamente concuerdan en el mayor riesgo CV en individuos con DM (principalmente con daño de órgano blanco), o con ERC o con enfermedad aterosclerótica subclínica (CAC \geq 300 unidades Agatston o \geq P75 para edad y sexo, índice tobillo-brazo < 0,9, enfermedad coronaria por TC -estenosis única > 60% o múltiples > 30%- , placas carotídeas o periféricas). Estos pacientes también se benefician del tratamiento intensivo hipolipemiante ^(4,9).

Cuando se estima el riesgo CV en individuos asintomáticos se deben considerar factores que, si bien no se incluyen en los calculadores disponibles, influyen en el riesgo (reclasificación de riesgo). Es así que en personas con riesgo moderado-bajo se deben considerar elementos como: otras patologías (síndrome de apnea del sueño, VIH, enfermedades inflamatorias crónicas, enfermedades psiquiátricas, IMC, HVI), nivel socio-económico y los niveles de ApoB, TG, Lp(a) y hs-PCR ^(4,57).

Una vez establecido el nivel de riesgo CV y los valores de LDLc se puede definir quienes presentan indicación de tratamiento ⁽⁴⁾:

- Riesgo muy alto: Si el LDLc \geq 70 mg/dL se sugiere tratamiento farmacológico. Si el LDLc $<$ 70 mg/dL se sugiere considerar tratamiento farmacológico.
- Riesgo alto: Si el LDLc \geq 100 mg/dL se sugiere tratamiento farmacológico. Si el LDLc está entre 70 y 100 mg/dL se sugiere considerar tratamiento. Si el LDLc $<$ 70 mg/dL no se aconseja intervención farmacológica.
- Riesgo moderado: Si el LDLc \geq 100 mg/dL se sugiere considerar tratamiento farmacológico y no tratar si el LDLc $<$ 100 mg/dL.
- Riesgo bajo: Considerar tratamiento solamente si LDLc \geq 190 mg/dL.

Luego de identificar a los sujetos con indicación de tratamiento farmacológico la pauta ESC 2016 plantea identificar los objetivos terapéuticos, en vistas a lograr una mejor individualización del tratamiento estableciendo metas concretas en base a valores absolutos de LDLc y al porcentaje de reducción necesario para conseguirlos.

Objetivos primarios⁽⁴⁾:

- Riesgo muy alto – **LDLc $<$ 70 mg/dL** o reducción del 50% si LDLc basal está entre 70 y 135 mg/dL.
- Riesgo alto – **LDLc $<$ 100 mg/dL** o reducción del 50% si LDLc basal es de 100 a 200 mg/dL.
- Riesgo bajo o moderado – **LDL $<$ 115 mg/dL**.

Objetivos secundarios⁽⁴⁾:

- Colesterol no-HDL: Riesgo muy alto $<$ 100 mg/dL, riesgo alto $<$ 130 mg/dL, riesgo moderado $<$ 145 mg/dL.
- ApoB: riesgo muy alto $<$ 80 mg/dL, riesgo alto $<$ 100 mg/dL.
- Otros objetivos con menor nivel de evidencia: HDLc $>$ 40 mg/dL en hombres o $>$ 48 mg/dL en mujeres, TG $<$ 150 mg/dL.

Cuando se considera un punto de corte para los objetivos de LDLc se debe tener en cuenta que cualquiera sea el valor elegido, este es arbitrario. El riesgo CV y los valores de LDLc presentan una relación continua. Aún más, no se estableció ningún límite de LDLc a partir del cual el riesgo de tratar supere al beneficio obtenido, y hay nueva evidencia que muestra que incluso niveles muy bajos de LDLc se asocian a menor riesgo CV ^(6,7,31,58).

El uso exclusivo de ECAs, revisiones sistemáticas y meta-análisis propuesto en 2013 por el ACC/AHA, si bien permite establecer recomendaciones con alto nivel de evidencia, presenta algunas debilidades. En primer lugar, existe un sesgo de selección dado por los criterios de inclusión y exclusión de los ECAs, lo cual aleja dicha población de los pacientes de la práctica clínica habitual (o sea, la validez externa de los estudios es menor). En segundo lugar, existen períodos de “run-in”, en los cuales los potenciales candidatos a formar parte del estudio se exponen a los fármacos empleados, siendo posteriormente incluidos sólo aquellos sujetos que no presenten intolerancia a los mismos (inclusión de quienes toleran el fármaco) y quienes cumplen correctamente la indicación terapéutica. En tercer lugar, los ECAs de estatinas habitualmente presentan períodos de seguimientos cortos, que raramente superan los 4-5 años, por lo cual las recomendaciones de eficacia y seguridad pierden sustento para el uso a largo plazo. Finalmente se debe destacar que ningún ECA usó objetivos de porcentaje de disminución de LDLc como los propuestos por la AHA. Es así que la pauta ESC 2016 entiende importante incorporar evidencia disponible proveniente de estudios con menor calidad metodológica a la hora de implementar una estrategia de tratamiento individualizada ^(4,59).

Una vez identificados los candidatos a tratamiento y los objetivos terapéuticos, la guía ESC 2016 plantea como recomendaciones terapéuticas:

- Tratamiento de primera línea con estatinas a dosis máximas recomendadas o toleradas (nivel de evidencia I, A).
- En casos de personas intolerantes a estatinas se sugiere considerar el uso de ezetimibe y/o secuestrantes de ácidos biliares (nivel de evidencia IIa, C).
- Si no se logran objetivos se sugiere considerar terapia combinada con ezetimibe (nivel de evidencia IIa, B).

- Si no se logran objetivos, se podría considerar terapia combinada con secuestrantes de ácidos biliares (nivel de evidencia IIb, C).
- Se podría considerar un inhibidor PCSK9 en sujetos de muy alto riesgo con LDLc elevado a pesar de tratamiento a dosis máximas con estatinas combinado con ezetimibe o en intolerantes a estatinas (nivel de evidencia IIb, C).

Estas recomendaciones aparecen como similares a las realizadas por el ACC, con posturas parecidas principalmente para los pacientes de mayor riesgo CV. Las recomendaciones pueden resumirse de la siguiente forma ⁽⁴⁾:

- 1) Evaluar el riesgo CV total del paciente.
- 2) Involucrar al paciente en las decisiones sobre la gestión del riesgo CV.
- 3) Identificar el objetivo de LDLc para el nivel de riesgo y calcular el porcentaje de reducción necesario para conseguirlo.
- 4) Elegir una estatina y una dosis que, en promedio, pueda proporcionar esta reducción.
- 5) La respuesta al tratamiento con estatinas es variable y por lo tanto puede ser necesario el ajuste de dosis.
- 6) Si la dosis máxima tolerada de estatinas no alcanza el objetivo terapéutico puede asociarse otros fármacos hipolipemiantes.

Aspectos relevantes de seguridad

Un alto número de pacientes que reciben estatinas toleran bien el tratamiento. Pero hay personas que desarrollan efectos adversos significativos. La intolerancia a estatinas puede definirse como un síndrome clínico que se caracteriza por la incapacidad de realizar un tratamiento a largo plazo con estas drogas debido a la aparición de síntomas o alteraciones en biomarcadores que se pueden atribuir al inicio o aumento de dosis de estatinas y que no son explicadas por otras causas. La intolerancia puede ser total (intolerancia a todas las estatinas a cualquier dosis) o parcial (intolerancia a algunas estatinas o algunas dosis) ⁽⁶⁰⁾. Si bien la toxicidad muscular es el evento adverso más relevante, existen otras causas de intolerancia a estatinas.

Miopatía

La prevalencia de la toxicidad muscular por estatinas es controvertida. En la práctica clínica, entre 10-25% de los sujetos pueden experimentar estos efectos adversos, que constituyen una de las principales causas de discontinuación del tratamiento. La prevalencia reportada en los ECAs es mucho menor, siendo de aproximadamente 0.5 casos por mil cada 5 años para casos leves y 0.1 casos por mil cada 5 años para formas severas como rabdomiólisis. Esta discordancia podría explicarse por sesgos metodológicos como los periodos de "run-in" mencionados anteriormente. El inicio de los síntomas puede ocurrir en cualquier momento, aunque de forma más frecuente sucede luego de semanas o meses de iniciado el tratamiento. En dos tercios de los casos aparecen en los primeros 6 meses de tratamiento ⁽⁶¹⁾.

Para homogeneizar conceptos se citan las definiciones aportadas por el National Lipid Association Statin Muscle Safety Task Force en 2014 ⁽⁶²⁾:

- Mialgia: disconfort muscular inexplicado; incluye dolor, rigidez, hipersensibilidad, calambres relacionados con el ejercicio, fatiga. Los niveles de creatinina (CK) son normales.
- Miopatía: debilidad muscular (que no depende de dolor), con o sin elevación de CK.
- Miositis: inflamación muscular.
- Mionecrosis: elevación de CK en relación a nivel basal o por encima del límite superior normal (LSN) para edad, raza y sexo. Esta puede ser leve: elevación entre 3 y 10 veces por encima del LSN, moderada: elevación entre 10 y 50 veces por encima del LSN, o severa: elevación superior a 50 veces por encima del LSN.
- Rabdomiólisis: Mionecrosis asociada a mioglobinuria y/o falla renal aguda (aumento de creatinina $\geq 0,5$ mg/dL).

Existen distintos factores de riesgo de afectación muscular que deben ser tenidos en cuenta al indicar una terapia con estatinas.

En primer lugar, el tipo de estatina puede influir en su perfil de seguridad muscular. Las estatinas hidrofílicas (pravastatina, rosuvastatina) tienen menor toxicidad muscular, probablemente en

relación a una menor penetración muscular, que las estatinas más lipofílicas (simvastatina, atorvastatina) ⁽⁶³⁾. La FDA desaconseja el uso de simvastatina a dosis altas (80 mg) debido al aumento en la incidencia de toxicidad muscular basado en los resultados del estudio SEARCH ⁽²²⁾.

En segundo lugar, los sujetos portadores de enfermedades musculares previas presentan mayor predisposición a toxicidad muscular y aparición de nuevas manifestaciones por su patología. Ocurre algo similar en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica ⁽⁶⁴⁾.

Otros factores de riesgo que aumentan la incidencia de toxicidad muscular por estatinas son: hipotiroidismo, ERC, enfermedad hepática, factores genéticos, etnia, sexo femenino, añosos (> 80 años) y adultos mayores frágiles, deficiencia de vitamina D e historia de intolerancia a estatinas ^(4,5,62).

Otro aspecto importante a valorar es el uso de fármacos que interactúan con el metabolismo de las estatinas, aumentando el riesgo de toxicidad. Los inhibidores de la CYP3A4 como ciclosporina, macrólidos, azoles, inhibidores de la proteasa, antagonistas cálcicos y amiodarona disminuyen la metabolización hepática de estatinas. El gemfibrozil también aumenta el riesgo de toxicidad por estatinas y no debe administrarse junto con ellas. También se debe considerar la posibilidad de toxicidad muscular secundaria a otros fármacos (ej. miopatía esteroidea) ^(4,62,65).

Todos estos factores deben ser tenidos en cuenta a la hora de tomar una decisión para iniciar un tratamiento con estatinas. En individuos con alto riesgo de eventos adversos musculares se puede considerar dosificar CK previo al inicio del tratamiento, según ambas pautas analizadas anteriormente. Si la CK supera más de 4 veces el LSN, se debe reconsiderar el inicio de estatinas. No se sugiere realizar dosificación de CK de rutina. Durante el tratamiento se sugiere solicitarla en caso de presentarse síntomas musculares (dolor, debilidad, calambres, rigidez, fatiga) ^(4,5).

En individuos que presenten síntomas musculares severos se debe suspender el tratamiento y descartar formas severas de toxicidad muscular como rabdomiólisis (dosificación de CK, valoración de la función renal, y búsqueda de mioglobinuria). Ante la presencia de síntomas leves a moderados se debe suspender el tratamiento (principalmente ante elevaciones marcadas de la CK por encima de 10 veces su valor normal) y descartar otras causas de miopatía (otros fármacos, hipotiroidismo, enfermedades reumatológicas como polimialgia reumática, deficiencia de vitamina D) ^(4,5,62).

La suspensión del tratamiento (período "wash-out") se debe realizar durante al menos 2 a 4 semanas. Se valorará entonces la remisión de los síntomas. Una vez resueltos, se podrá reintroducir la misma estatina u otra estatina a dosis bajas (la pauta ACC/AHA recomienda la reintroducción de la misma estatina para establecer un vínculo causal) ^(4,5,60). Si reaparecen los síntomas se puede considerar un plan terapéutico con administración una o dos veces por semana de dosis bajas a moderadas de estatinas de alta eficacia y vida media larga como rosuvastatina (5-10 mg) o atorvastatina (5-10 mg), ya que hay evidencia que muestra una reducción significativa de los valores de LDLc ^(59,60,66,67). Si bien suele ser mejor tolerado, este plan puede llevar a la reaparición de síntomas en algunos casos. En estos casos se debe considerar el inicio de terapia no-estatinica luego de mejorados los síntomas ⁽⁶⁰⁾.

Efectos hepáticos

Un porcentaje pequeño de los sujetos en tratamiento con estatinas pueden ver aumentado los valores de enzimas hepáticas (ALAT principalmente), aunque el desarrollo de hepatitis clínicamente significativa es raro. El momento de inicio de los síntomas es en general 3-4 meses luego de iniciado el tratamiento. Suele haber una mejoría rápida luego de la suspensión del fármaco y puede haber recidiva al reintroducir la droga. La atorvastatina y la simvastatina son los fármacos más comúnmente implicados. Se considera seguro el uso de estatinas en pacientes con enfermedad hepática compensada, que no representa entonces una contraindicación para su utilización ^(62,68). Las guías recomiendan la dosificación de enzimas hepáticas previo al inicio del tratamiento, o ante la aparición de síntomas sugestivos de toxicidad hepática. Se sugiere no repetir estas dosificaciones de forma rutinaria. La elevación superior a 3 veces de la ALAT determina la necesidad de suspensión transitoria de tratamiento y reinstalación progresiva para evaluar tolerancia ^(4,5).

Diabetes mellitus

El riesgo de desarrollar DM de novo aumenta en forma modesta con el uso de estatinas (0,1 casos / 100 personas sometidas 1 año a tratamiento de intensidad moderada y 0,2 casos / 100 personas sometidas 1 año a tratamiento de alta intensidad). Este riesgo es mayor en sujetos con factores de riesgo previos para desarrollar DM. En el estudio JUPITER los sujetos con más de un FR para desarrollar DM (síndrome metabólico, glicemia de ayuno alterada, aumento del IMC, aumento de la HbA1c) presentaron un aumento del riesgo de diabetes de 28% en relación a los

no tratados; en cambio, los individuos sin factores de riesgo para DM no tuvieron un aumento de incidencia de la misma ^(40,62). Se recomienda screening de DM en sujetos con predisposición para esta enfermedad que reciban estatinas. Sin embargo, en pacientes con indicación clara de estatinas, el beneficio CV del tratamiento con estos fármacos supera ampliamente el potencial riesgo secundario a la DM. Parece por tanto apropiado iniciar tratamiento antidiabético sin suspender las estatinas en quienes desarrollen DM ^(4,5,62).

Trastornos cognitivos

Hay reportes de casos y series de casos de trastornos mnésicos y confusión vinculados a estatinas, aunque su presencia no se ha documentado en ensayos clínicos grandes. Estos efectos son menores y responden bien a la suspensión del fármaco, o en su defecto, el cambio por una estatina hidrofílica como rosuvastatina. Ante la presencia de síndrome confusional debe descartarse causas sistémicas, neuropsiquiátricas y farmacológicas (5,62,69,70).

Hemorragia cerebral

La pauta ACC/AHA plantea reparos a la hora de iniciar un tratamiento de alta intensidad con estatinas en individuos con antecedentes ACV hemorrágico ⁽⁶⁾. Un análisis post-hoc del estudio SPARCL (sujetos con ACV o AIT previo aleatorizados a atorvastatina 80 mg día o placebo) encontró que el tratamiento con atorvastatina se asoció de forma independiente a un aumento del riesgo de ACV hemorrágico (HR 1.66, IC 95% 1.08 a 2.55) ⁽²³⁾. Sin embargo, un meta-análisis publicado en 2012 que incluyó 31 ECAs con más de 180.000 sujetos no encontró diferencias en la incidencia de ACV hemorrágico entre los grupos activo y control (ya sea con estatinas a dosis altas versus dosis bajas, o estatinas versus placebo) ⁽⁷¹⁾.

Otros efectos adversos a tener en cuenta son los gastrointestinales (meteorismo, diarrea, náuseas, vómitos) pudiendo estar presentes y ser causa de suspensión del tratamiento en hasta el 5% de los casos ⁽⁶²⁾.

Poblaciones especiales y aspectos controvertidos

Papel de los cambios en el estilo de vida

El beneficio de los cambios en el estilo de vida en la reducción del riesgo CV es ampliamente aceptado, si bien la evidencia disponible proviene sobre todo de estudios de menor calidad metodológica (poblacionales, epidemiológicos, observacionales) ^(4,55,72). El énfasis desmedido en el uso de estatinas puede llevar a una medicalización inapropiada de la población. Se debería tener en cuenta que un grupo de sujetos con alto riesgo CV estimado podría lograr una disminución del mismo sin necesidad de tratamiento farmacológico, principalmente individuos altamente motivados con factores de riesgo corregibles. Por lo tanto, aquellos pacientes en prevención primaria sin elementos de alto riesgo podrían intentar reducir su nivel de riesgo mediante el control de otros FRCV y la adopción de hábitos de vida saludables. Quienes luego de un plazo prudencial de 3 a 6 meses no logran dicho objetivo, deberían considerarse como candidatos para el inicio de tratamiento farmacológico ⁽⁵⁹⁾.

Estatinas en pacientes diabéticos

ECA. CARDS es el único ECA realizado en forma exclusiva en diabéticos en prevención primaria. Incluyó 2.838 pacientes entre 40 y 75 años de edad que se asignaron en forma aleatoria a atorvastatina 10 mg día o placebo. Los criterios de inclusión eran además del rango etario señalado los siguientes: LDL \leq 160 mg/dL, TG \leq 590 mg/dL, y una o más de las siguientes condiciones: HTA, retinopatía, micro o macroalbuminuria o tabaquismo. La mediana de seguimiento fue 3.9 años. El objetivo primario fue el tiempo al primero de cualquiera de estos eventos: SCA, revascularización coronaria o ACV. El grupo asignado a atorvastatina mostró una reducción del mismo de 37% (IC 95% -52 a -17, $p=0.001$). Hubo una reducción de 36% en la tasa de eventos coronarios agudos, 31% en la necesidad de nueva revascularización y 48% en la tasa de ACV. Se observó además una tendencia a disminución de la mortalidad de 27% ⁽²⁶⁾.

Dos estudios de prevención primaria ASCOT-LLA y HPS incluyeron un subgrupo significativo de diabéticos tipo 2.

En la rama de tratamiento hipolipemiante del estudio ASCOT (ASCOT-LLA) ⁽⁷³⁾ se incluyó 10.305 pacientes hipertensos que además tenían al menos otros 3 FRCV y con concentraciones de LDLc plasmático \leq 6.5 mmol/L. Los pacientes fueron asignados a recibir atorvastatina 10 mg día o placebo. En el subgrupo de diabéticos tipo 2 ($n=2.532$) la tasa de eventos cardiovasculares mayores o procedimientos fue significativamente menor en los asignados a atorvastatina que en aquellos asignados a placebo (HR 0.77, IC 95% 0.61-0.98; $P=0.036$). El número de eventos de cada uno de los componentes individuales de este objetivo compuesto fue baja y por tanto, si

bien hubo una reducción de eventos coronarios y de ACV en el grupo tratado con atorvastatina, esta reducción no alcanzó significación estadística ⁽⁷⁴⁾.

El estudio HPS ⁽⁷⁵⁾ incluyó personas con edad entre 40 y 80 años, niveles de colesterol total ≥ 135 mg/dL, y que además eran diabéticos (5.963) o portadores de enfermedad arterial oclusiva, sin diagnóstico previo de diabetes (14.573). Los pacientes fueron asignados a simvastatina 40 mg por día o placebo. El objetivo primario fue el primer evento coronario mayor (IAM no fatal o muerte coronaria) y el primer evento vascular mayor (evento coronario mayor, ACV o revascularización). Tanto en los diabéticos como en los no diabéticos el grupo asignado a simvastatina mostró reducciones altamente significativas en torno al 25% en las tasas de primer evento coronario mayor, ACV y revascularización. Entre los diabéticos, la incidencia de cualquiera de estos eventos vasculares mayores se redujo un 22% (IC 95% 13-30, $p < 0.0001$) similar a la observada en otros sujetos de alto riesgo estudiados. Hubo también una reducción altamente significativa de 33% en el objetivo primario en los 2.912 participantes diabéticos sin enfermedad arterial oclusiva al ingresar en el estudio (IC 95% 17-46, $p = 0.0003$) ⁽²¹⁾.

No hay estudios de prevención primaria que comparen dosis altas versus dosis bajas de estatinas en diabéticos.

Meta-análisis. Un meta-análisis de los CTTC incluyó datos individuales de participantes en 14 ECAs. Hubo 18.686 diabéticos tipos 1 y 2 que fueron comparados con más de 71.000 no diabéticos. Por cada mmol/L (39 mg/dL) de reducción del LDLc se objetivó una reducción de la mortalidad vascular de 23%, una reducción de eventos vasculares mayores de un 21%, una reducción de IAM o muerte coronaria de 22%, una reducción de las tasas de revascularización coronaria de 25% y de ACV de 21%. Los efectos fueron similares en diabéticos y no diabéticos. Entre los diabéticos no hubo diferencia según tipo de DM, edad, sexo, nivel de LDLc, HTA, IMC, tabaquismo, filtrado glomerular (ERC) o enfermedad aterosclerótica previa (prevención primaria o secundaria) ⁽⁷⁶⁾.

Si se analiza la evidencia disponible parece claro el beneficio del tratamiento con estatinas en los resultados CV de los sujetos diabéticos.

Críticas. - El aumento en la morbi-mortalidad CV en sujetos diabéticos está bien establecido. La DM se asocia con el doble de riesgo de enfermedad coronaria o ACV, y aumenta de 2 a 4 veces la mortalidad por dichos eventos. Más del 65% de los pacientes diabéticos fallecen por causas CV ^(4,77). Sin embargo, la noción que la DM tiene un riesgo CV equivalente a la enfermedad coronaria establecida ha sido cuestionada. Algunos estudios en sujetos diabéticos sin IAM previo encuentran que el riesgo de eventos CV totales es un 43% menor que en sujetos no diabéticos con IAM previo ⁽⁷⁷⁾. Por ende, no necesariamente todos los diabéticos en prevención primaria deberían recibir el mismo tratamiento que los pacientes en prevención secundaria ^(59,77).

Por otro lado, los estudios que incluyeron diabéticos en prevención primaria reclutaron pacientes con riesgo CV alto, en promedio mayor a 20% a 10 años. Sin embargo, en estudios poblacionales el riesgo de eventos coronarios fatales o no fatales a 10 años en diabéticos es menor y de aproximadamente 11% ⁽⁵⁹⁾. Esto cuestiona la extrapolación de los ECAs a todos los diabéticos en general y sugiere que podrían existir diabéticos de riesgo no alto (jóvenes, con corto tiempo de evolución, con estilo de vida optimizado y otros factores de riesgo controlados).

Dislipemia aterogénica. - La dislipemia diabética es un conjunto de alteraciones en las lipoproteínas y lípidos del plasma, caracterizado por la presencia de remanentes aterogénicos (quilomicrones, VLDL), LDL pequeñas y densas y partículas HDL ricas en TG. El perfil lipídico se caracteriza por la combinación de valores de LDLc normales o cercanos a la normalidad, HDLc bajo y TG altos. Es por esto que el colesterol no-HDL aparece como mejor parámetro para estimar el riesgo CV en los diabéticos ^(4,59,78). La terapia con fibratos en combinación con estatinas en diabéticos con hipertrigliceridemia no ha demostrado, sin embargo, beneficio CV claro. En el estudio ACCORD 5.518 pacientes DM con alto riesgo CV (aproximadamente 30% eventos coronarios previos, tabaquismo, obesidad, HTA), bajo tratamiento con estatinas, se asignaron en forma aleatoria a fenofibrato o placebo. No se observó diferencias en el objetivo primario de eventos CV fatales, IAM no fatal y ACV no fatal. En un análisis por subgrupos se vio que el grupo con TG > 204 mg/dL y HDL < 34 mg/dL mostró tendencia a menores eventos CV adversos con el agregado de fenofibrato, aunque la misma no fue estadísticamente significativa ($p = 0.06$) ⁽⁷⁹⁾.

Por lo tanto, en diabéticos, aún en presencia de hipertrigliceridemia, el tratamiento de primera línea con vistas a mejorar los resultados CV son las estatinas, pudiendo considerarse otros fármacos hipolipemiantes en caso de no conseguir los objetivos terapéuticos ⁽⁸⁰⁾.

La hipertrigliceridemia (TG > 150 mg/dL) puede clasificarse en leve (TG 150-199 mg/dL), moderada (TG 200-999 mg/dL), severa (1000-1999 mg/dL) y muy severa (TG > 2000 mg/dL). Con niveles de TG en rango de severidad aumenta el riesgo de pancreatitis, por lo que el plan terapéutico debe incluir un fibrato. Puede usarse fenofibrato o ciprofibrato asociado a estatinas ^(4,81).

Insuficiencia cardíaca sintomática - Clase Funcional II-IV de la NYHA

Tanto la guía ACC/AHA 2013 como la guía europea del 2016 consideran insuficiente la evidencia para recomendar el uso sistemático de estatinas en sujetos con IC CF II-IV, si bien plantean mantener dicho tratamiento en caso de recibirlo previamente y ser bien tolerado ^(4,5).

Pocos ECAs estudiaron el efecto de las estatinas en pacientes con insuficiencia cardíaca. El estudio CORONA incluyó 5.011 sujetos con edad ≥ 60 años e IC CF II-IV de etiología isquémica y con disfunción sistólica del VI (FEVI $\leq 40\%$). Estos pacientes fueron asignados a rosuvastatina 10 mg día o placebo. No hubo diferencias significativas en el objetivo final compuesto de muerte de causa CV, IAM no fatal o ACV no fatal. Tampoco hubo diferencias en la mortalidad global o CV. Se comprobó en cambio una reducción significativa en el número de hospitalizaciones por causa CV. No hubo aumento de eventos adversos con rosuvastatina ⁽⁸²⁾.

En el estudio GISSI-HF se aleatorizaron 4.574 pacientes con IC CF II-IV independientemente de la etiología o el valor de la FEVI a rosuvastatina 10 mg día o placebo. No hubo diferencias significativas en ninguno de los dos objetivos primarios de mortalidad CV ni de mortalidad CV/ ingreso hospitalario de causa CV ⁽⁸³⁾.

Un meta-análisis reciente que engloba ambos estudios demostró una reducción estadísticamente significativa del riesgo de IAM de 19% en sujetos con IC de etiología isquémica tratados con rosuvastatina ⁽⁸⁴⁾. Se podría sugerir entonces el inicio de estatinas en sujetos con IC sintomática de etiología isquémica si tienen una expectativa de vida razonable (por ejemplo, mayor a 2 años, con mayor posibilidad de nuevos eventos vasculares oclusivos) ^(82,83). No existe evidencia que apoye el inicio de tratamiento con estatinas en sujetos con IC de causa no isquémica en ausencia de otras indicaciones. Tampoco hay evidencia que avale el uso de agentes no-estatinicos en estos casos.

Enfermedad Renal Crónica

La presencia de ERC supone mayor riesgo CV en la población adulta principalmente con FG < 60 ml/min/1,73m² (estadios 3 o superior) ⁽⁸⁵⁾. Las guías de la ESC y del ACC 2016 incluyen estos pacientes dentro de los grupos con alto o muy alto riesgo CV ^(4,9). Típicamente estos pacientes presentan anomalías cuantitativas y cualitativas en el perfil lipídico, habitualmente con dislipemias mixtas altamente aterogénicas, si bien el valor de LDL puede, en algunas etapas de la enfermedad renal, situarse en valores cercanos a la normalidad ⁽⁹⁾.

El uso de estatinas en personas con ERC sin requerimiento dialítico en prevención primaria tiene efectos beneficiosos, con una disminución de la tasa de muerte, eventos CV mayores, muerte de causa CV e IAM en un 20 a 25% aproximadamente, hecho que se muestra en un meta-análisis de 50 ECAs (47 valoraron estatinas vs placebo y 3 distintas dosis de estatinas) que involucró 45.285 pacientes. Los efectos del tratamiento sobre la tasa de ACV o progresión de la ERC fueron inciertos. Cabe destacar que el riesgo de sesgo en los estudios fue elevado ⁽⁸⁶⁾.

En el estudio SHARP se aleatorizaron 9.270 pacientes (3.023 en hemodiálisis) a recibir simvastatina 20 mg más ezetimibe 10 mg o placebo. Luego de una media de seguimiento de 4.9 años, el grupo bajo tratamiento con simvastatina y ezetimibe presentó una reducción de eventos CV mayores de 17%, dependiente sobre todo de una reducción en las tasas de ACV y procedimientos de revascularización. Se encontró menor incidencia de IAM o muerte coronaria, si bien no se alcanzó la significancia estadística ⁽⁸⁷⁾. SHARP no tuvo suficiente poder estadístico para comparar la tasa de eventos vasculares adversos en pacientes con y sin sustitución de la función renal.

En contraste con lo dicho hasta acá, no se ha demostrado beneficio con el uso de estatinas en pacientes con insuficiencia renal terminal que requieren sustitución de la función renal. Los estudios 4D ⁽⁸⁸⁾ y AURORA ⁽⁸⁹⁾ realizados en sujetos en hemodiálisis no mostraron beneficio CV luego del inicio del tratamiento con estatinas. Por tanto, en sujetos en diálisis que no recibían estatinas en forma previa no hay evidencia que apoye el inicio del tratamiento en esta etapa de la ERC. En aquellos que ya recibían estatinas y que presentan buena tolerancia se debería continuar el tratamiento (88-90).

Una posible explicación de la falta de efectividad de las estatinas en la ERC terminal es que, si bien el riesgo de enfermedad CV aumenta de forma proporcional con el avance de la enfermedad renal, el patrón de enfermedad CV se altera, con un aumento de eventos arrítmicos e IC. Esto se debe a un aumento en la rigidez y calcificación arterial, con remodelación estructural cardíaca e hiperactividad simpática, principalmente con FG < 30 ml/min/1,73m² ^(88,89).

Las guías KDIGO 2013 sugieren iniciar tratamiento con estatinas en adultos mayores de 50 años con ERC, particularmente en quienes tienen un FG < 60 ml/min/1,73m² y no se encuentran

en etapa de sustitución de la función renal. Esta recomendación se realiza tanto para ERC proteinúrica o no proteinúrica. Además, las guías KDIGO recomiendan en contra de la estrategia de tratar para lograr objetivos absolutos de LDLc. Los argumentos son la falta de ECAs y el mayor riesgo de efectos adversos con dosis altas de estatinas en esta población. Por lo tanto, se deberían utilizar dosis bajas-moderadas de estatinas sin necesidad de alcanzar valores absolutos de LDLc predefinidos. En sujetos jóvenes entre 18-49 años, el tratamiento con estatinas debería iniciarse si existe enfermedad arterial coronaria, ACV isquémico, DM o riesgo CV a 10 años elevado ⁽⁹⁰⁾.

Trasplante renal y cardíaco

A pesar de los avances en el tratamiento inmunosupresor y de la disminución de las tasas de rechazo, los trasplantados renales presentan una expectativa de vida significativamente menor que el resto de la población, sobre todo por el aumento de eventos CV prematuros, principal causa de muerte en sujetos con trasplante renal funcionante ⁽⁹¹⁾. Aún más, muchos trasplantados presentan enfermedad CV previa, y el tratamiento inmunosupresor se asocia con peor control o aparición de nuevos factores de riesgo vasculares. La tasa de mortalidad CV en este grupo es al menos 2 veces mayor que en la población general, y la incidencia de enfermedad CV es 3 a 5 veces mayor, aún si se corrige por edad y sexo ⁽⁹²⁾.

En el estudio ALERT se aleatorizaron 2.102 trasplantados renales a recibir fluvastatina o placebo. Luego de una media de seguimiento de 5.1 años no hubo una reducción significativa en la tasa de eventos adversos cardiovasculares mayores, aunque sí se vio una reducción en torno al 35% de las tasas de IAM no fatal y muerte de causa CV ⁽⁹³⁾.

De forma similar, el tratamiento con estatinas se asoció a mayor supervivencia y menores tasas de vasculopatía del injerto en trasplantados cardíacos, por lo que se recomienda el inicio de estatinas en este grupo de pacientes sin importar los valores de LDLc. Es aconsejable el uso de dosis bajas-moderadas de estatinas debido al mayor riesgo de interacciones medicamentosas (ej. ciclosporina) ⁽⁵⁹⁾.

Pacientes con LDL < 100 mg/dL

La guía ACC/AHA 2013 sugiere el inicio de tratamiento con estatinas en prevención primaria en todos los individuos con edad entre 40-75 años, con LDLc entre 70 y 190 mg/dL, con un riesgo CV a 10 años $\geq 7,5\%$ ⁽⁵⁾. Como la edad es uno de los factores utilizados en la ecuación de riesgo, esta recomendación puede llevar a la estatinización de la población añosa, principalmente mayores de 65 años, aún con valores bajos de LDLc. Se calcula que en Estados Unidos la aplicación de esta pauta llevaría al tratamiento de 13 millones de personas más que aplicando las pautas anteriores del ATP III ⁽⁹⁴⁾. La evidencia disponible muestra que en los estudios en prevención primaria, la mayor parte de los sujetos presentaban valores de LDL > 130 mg/dL, con una media entre 150 y 192 mg/dL al inicio de los mismos ^(33,59,94). Dentro de la justificación propuesta por el grupo de trabajo de la AHA se encuentra un meta-análisis del CTTC de 27 ECAs ⁽⁹⁵⁾ que mostró una reducción significativa del riesgo de eventos vasculares mayores en todos los grupos de riesgo, incluidos las categorías de menor riesgo vascular; sin importar edad, sexo, LDLc basal o enfermedad vascular previa. Sin embargo, en un análisis por subgrupos se puede ver que en individuos con enfermedad coronaria previa no se demostró beneficio estadísticamente significativo del uso de estatinas en aquellos que presentaron LDL < 77 mg/dL ^(7,59). Otros estudios como el JUPITER y el ASCOT-LLA enrolaron sujetos con otros elementos de mayor riesgo vascular (elevación hs-PCR, presencia de múltiples FRCV). Aún más, un análisis por subgrupos muestra que en el estudio JUPITER aquellos con LDL < 90 mg/dL no mostraron beneficio con el tratamiento con altas dosis de estatinas ^(29,40,59).

Se concluye que existe menor nivel de evidencia que justifique el tratamiento con estatinas en sujetos con valores basales de LDL < 100 mg/dL, sobre todo en ausencia de marcadores de mayor riesgo como la presencia de enfermedad vascular previa (prevención secundaria), aterosclerosis sub-clínica o hs-PCR elevada ⁽⁵⁹⁾.

Mayores de 75 años

En individuos mayores de 75 años la utilidad del tratamiento con estatinas tiene menor nivel de evidencia, a pesar que el uso del calculador de riesgo determina alto riesgo CV en la mayoría de los sujetos ⁽⁵⁹⁾. Existen meta-análisis que muestran una reducción en el riesgo de eventos vasculares mayores con el tratamiento estatínico, aunque incluyen principalmente individuos en prevención secundaria ⁽⁶⁾. Sin embargo, en sujetos añosos los niveles elevados de colesterol invierten su relación con la morbi-mortalidad, ya que niveles bajos de colesterol total o LDLc se asocian a desnutrición, infecciones crónicas y enfermedades sub-clínicas. A la inversa, niveles elevados de colesterol total se asocian a mayor IMC, mayores niveles de hemoglobina y mayor fuerza muscular. En un seguimiento de una cohorte de 800 sujetos entre 60-85 años se vio

una asociación entre mayor mortalidad con niveles de colesterol total < 170 mg/dL^(59,96). Por lo tanto, en prevención primaria el beneficio del tratamiento con estatinas es menos claro, existen pocos estudios que incluyan sujetos > 75 años y no se demostró claro beneficio⁽⁵⁹⁾. Es así que se recomienda el tratamiento con estatinas en prevención secundaria, aunque se prefieren dosis bajas o moderadas para mejorar el perfil de seguridad⁽⁵⁾; en prevención primaria el beneficio no es claro, por lo cual se debería individualizar la indicación. Cabe destacar que en sujetos mayores de 80 años la evidencia disponible es aún menor⁽⁵⁹⁾.

Menores de 40 años

A diferencia de lo que ocurre en los añosos, el uso de calculadores de riesgo en sujetos menores de 40 años difícilmente resulte en un riesgo CV a 10 años significativo. La guía ESC 2016 propone utilizar el riesgo relativo en este grupo y no el riesgo absoluto, ya que puede demostrar la necesidad de adoptar cambios en el estilo de vida y control de FRCV. Aún más, se puede calcular la “edad de riesgo CV” a través del uso del SCORE. La “edad de riesgo CV” de una persona joven con cargados FRCV equivale a la edad de una persona con el mismo nivel de riesgo pero con niveles ideales de los FRCV (no tabaquista, PAS 120 mm Hg, colesterol total de 155 mg/dL); es así que un sujeto de 40 años de edad puede tener una “edad de riesgo CV” de 60 años, evidenciando así el acortamiento en la expectativa de vida⁽⁴⁾. Por otra parte, se pueden utilizar calculadores de riesgo a 30 años o de por vida, aunque no está bien pautado qué conducta se debe tomar en cuanto al inicio de estatinas, ya que hay poca evidencia sobre la seguridad y eficacia del uso a muy largo plazo del tratamiento con estos fármacos⁽⁵⁹⁾. Los cambios en el estilo de vida ocupan un lugar predominante en este grupo. Se puede considerar el tratamiento farmacológico con estatinas a dosis bajas-moderadas en sujetos con LDL > 100 mg/dL especialmente ante la presencia de niveles de LDLc > 160 mg/dL, colesterol no-HDL > 190 mg/dL, riesgo CV a 30 años $> 30\%$ o antecedentes familiares de enfermedad CV a edades precoces⁽⁵⁹⁾.

Mención particular en este grupo etario merece aquellas pacientes embarazadas o planificando un embarazo. Se desaconseja el uso de estatinas a pesar que diversos estudios observacionales no han demostrado asociación con daño fetal. En aquellas mujeres tratadas con estatinas se prefiere un intervalo libre del fármaco de 3 meses antes de la concepción, y en quienes se embarazan tomando estatinas se aconseja la suspensión inmediata del fármaco. Se debe optimizar el tratamiento no farmacológico monitorizando el perfil lipídico, aunque se debe tener en cuenta que en el embarazo puede haber un aumento fisiológico de los niveles de TG y LDLc^(9,97).

Enfermedades autoinmunes sistémicas

Las enfermedades autoinmunes, principalmente artritis reumatoidea (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome antifosfolipídico (SAF) y otras como artritis psoriásica y espondilitis anquilosante se asocian con mayor morbi-mortalidad CV. Esta relación parece depender de un aumento de la prevalencia de los FRCV clásicos y al estado de inflamación sistémica crónica que presentan estos pacientes^(4,59,98). Se debería realizar un cálculo del riesgo CV al menos anualmente y repetirla ante cambios en el tratamiento. Además, los modelos de riesgo se deberían adaptar agregando un factor multiplicador de 1,5 en sujetos que presenten al menos 2 de los siguientes: duración de la enfermedad > 10 años, factor reumatoideo o anticuerpos anti- péptidos citrulinados cíclicos positivos o manifestaciones extra-articulares⁽⁹⁸⁾.

Si bien no hay evidencia que avale el uso de estatinas solamente en base a la presencia de enfermedades autoinmunes sistémicas, se recomienda el tratamiento con estatinas para prevención primaria en quienes presenten un riesgo CV a 10 años $> 5\%$ o a 30 años $> 20\%$, particularmente si los valores de LDLc son mayores a 100-130 mg/dL o si el colesterol no-HDL > 130 -160 mg/dL. Se debe tener en cuenta que el control de otros FRCV es importante, y que, para lograr una reducción significativa del riesgo CV se debe lograr un adecuado control de la enfermedad sistémica subyacente^(59,99).

VIH

Los pacientes infectados por VIH presentan un riesgo CV significativamente mayor que sujetos VIH-negativos⁽⁹⁹⁾. La infección por VIH ocasiona típicamente un aumento en los niveles de TG con disminución de HDLc, LDLc y colesterol total. El tratamiento anti-retroviral (TARV), sobre todo con fármacos de primera generación (inhibidores de la proteasa como lopinavir o inhibidores no-nucleosídicos de la transcriptasa reversa como efavirenz) se asocia con aumentos marcados de los niveles de colesterol total, LDLc y TG, mientras el HDLc permanece bajo. Además el TARV causa un aumento marcado de partículas de LDLc pequeñas y densas altamente aterogénicas^(4,99). El TARV también se asocia a cambios en la distribución de la grasa corporal con lipodistrofia, que consiste en lipoatrofia de la cara y miembros asociada con lipohipertrofia de la grasa visceral,

hígado, músculo o en topografías ectópicas (cuello, jiba de búfalo). Todo lo anterior lleva a una duplicación del riesgo CV en sujetos que reciben TARV de primera generación ^(4,99).

El aumento del riesgo CV en estos pacientes depende no solo de cambios en la composición de los lípidos plasmáticos sino también a la asociación que presentan los sujetos con CD4 < 200/mm³ y/o lipodistrofia con el desarrollo de insulino-resistencia y DM, y un estado inflamatorio crónico, con niveles elevados de IL-6, hs-PCR y D-dímeros ⁽⁹⁹⁾.

Si bien existe mayor riesgo CV asociado a TARV, el mismo es moderado, y el beneficio del TARV está ampliamente demostrado. El primer paso en el control del riesgo CV es el control de la infección dado que la mejora en el estado inmune genera mejoría en el estado de inflamación y disfunción endotelial crónicas que asocian estos pacientes, con el consiguiente beneficio CV ⁽⁹⁹⁾. El uso de estatinas aparece seguro en estos casos, si bien se deben tener en cuenta las posibles interacciones con inhibidores de la proteasa y el efavirenz. La pravastatina (no disponible en nuestro medio) no se metaboliza por la vía de la CYP, lo que permite considerarla como una de las estatinas de elección en estos casos. La simvastatina es la estatina con mayor riesgo de interacciones, mientras que la atorvastatina y la rosuvastatina son opciones aceptables en este grupo de alto riesgo CV, debiendo ser iniciadas a dosis bajas para minimizar el riesgo de interacciones ^(4,59,99). Se discute cuándo debe iniciarse el tratamiento hipolipemiente. En general se sugiere emplearlo en sujetos con riesgo CV a 10 años mayor a 5% o a 30 años superior a 20%, particularmente si el LDLc es mayor a 130 mg/dL o el colesterol no-HDL supera los 160 mg/dL ⁽⁵⁹⁾.

Conclusiones

Esta revisión intenta resumir las principales recomendaciones formuladas por las guías internacionales recientes. Se analizan además aquellas situaciones más difíciles de resolver en la práctica clínica habitual. La determinación del riesgo CV ocupa un lugar central para definir el inicio y la intensidad del tratamiento hipolipemiente. Se acepta que las personas con mayor riesgo CV absoluto de base son los que más se benefician en términos de reducción del riesgo de eventos vasculares mayores. Las estatinas constituyen el tratamiento de elección en la mayoría de los casos, con una evidencia abrumadora de efectividad y seguridad. A la luz de estudios recientes otros fármacos demuestran beneficio en los resultados cardiovasculares a través de la disminución de los niveles de LDLc. Se debe seleccionar juiciosamente los candidatos a dichos tratamientos para lograr una optimización de los resultados y una reducción eficaz en el riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés.

Bibliografía

- 1- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2012 Dec 15 [cited 2017 Jan 3];380(9859):2095–128. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612617280>
- 2- Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe--epidemiological update 2015. *Eur Heart J* [Internet]. 2015 Oct 21 [cited 2017 Jan 3];36(40):2696–705. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehv428>
- 3- WHO. Comparative Quantification of Health Risks. Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors. World Health Organization [Internet]. Vol. Volume 1. 2004. Available from: www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/cra/en/
- 4- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Oct 14 [cited 2017 Jan 3];37(39):2999–3058. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw272>
- 5- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, 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. *J Am Coll Cardiol*. United States; 2014 Jul;63(25 Pt B):2889–934.
- 6- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2010 Nov 13 [cited 2017 Jan 3];376(9753):1670–81. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673610613505>

- 7- Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581–90.
- 8- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* [Internet]. 2002 Dec 17 [cited 2017 Jan 3];106(25):3143–421. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12485966>
- 9- Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DDJ, DePalma SM, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Cons. *J Am Coll Cardiol*. United States; 2016 Jul;68(1):92–125.
- 10- AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Dec 15 [cited 2017 Jan 3];365(24):2255–67. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1107579>
- 11- The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. The ARIC investigators. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1989 Apr [cited 2017 Jan 14];129(4):687–702. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2646917>
- 12- Fried LP, Borhani NO, Enright P, Furberg CD, Gardin JM, Kronmal RA, et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol* [Internet]. 1991 Feb [cited 2017 Jan 14];1(3):263–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1669507>
- 13- Friedman GD, Cutter GR, Donahue RP, Hughes GH, Hulley SB, Jacobs DR, et al. CARDIA: study design, recruitment, and some characteristics of the examined subjects. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 1988 [cited 2017 Jan 14];41(11):1105–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3204420>
- 14- Dawber TR, Kannel WB, Lyell LP. An approach to longitudinal studies in a community: the Framingham Study. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1963 May 22 [cited 2017 Jan 14];107:539–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14025561>
- 15- Kannel WB, Feinleib M, McNamara PM, Garrison RJ, Castelli WP. An investigation of coronary heart disease in families. The Framingham offspring study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1979 Sep [cited 2017 Jan 14];110(3):281–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/474565>
- 16- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* [Internet]. 1994 Nov 19 [cited 2017 Jan 3];344(8934):1383–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7968073>
- 17- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* [Internet]. 1996 Oct 3 [cited 2017 Jan 3];335(14):1001–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199610033351401>
- 18- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* [Internet]. 2005 Nov 16 [cited 2017 Jan 3];294(19):2437–45. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.294.19.2437>
- 19- Cannon CP, Blazing M a., Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *NEnglJMed* [Internet]. 2015;372(1533–4406 (Electronic)):150603140057001. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1410489>
- 20- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Apr 8 [cited 2017 Jan 3];350(15):1495–504. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa040583>
- 21- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2003 Jun 14 [cited 2016 Oct 9];361(9374):2005–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814710>
- 22- Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2010 Nov 13 [cited 2017 Jan 3];376(9753):1658–69. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673610603108>

- 23- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Aug 10 [cited 2017 Jan 4];355(6):549–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16899775>
- 24- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J-C, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Apr 7 [cited 2016 Apr 26];352(14):1425–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15755765>
- 25- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2008 Jan 12 [cited 2016 Apr 26];371(9607):117–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191683>
- 26- 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* (London, England) [Internet]. 2005 Oct 8 [cited 2017 Jan 3];366(9493):1267–78. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673605673941>
- 27- Ridker PM. LDL cholesterol: Controversies and future therapeutic directions. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;384(9943):607–17. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61009-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61009-6)
- 28- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, 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* (London, England) [Internet]. 2004 [cited 2016 Nov 23];364(9435):685–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15325833>
- 29- Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, Wedel H, Collins R, Beevers G, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* [Internet]. 2005 May [cited 2017 Jan 3];28(5):1151–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15855581>
- 30- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2003 Jun 14 [cited 2017 Jan 3];361(9374):2005–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814710>
- 31- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2015 Apr 11 [cited 2017 Jan 3];385(9976):1397–405. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25579834>
- 32- Furberg CD, Adams HP, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* [Internet]. 1994 Oct [cited 2017 Jan 9];90(4):1679–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7734010>
- 33- Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2006 Sep 30 [cited 2017 Jan 3];368(9542):1155–63. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673606694725>
- 34- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* [Internet]. 1998 May 27 [cited 2017 Jan 6];279(20):1615–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9613910>
- 35- Bone HG, Kiel DP, Lindsay RS, Lewiecki EM, Bolognese MA, Leary ET, et al. Effects of atorvastatin on bone in postmenopausal women with dyslipidemia: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 Dec [cited 2017 Jan 9];92(12):4671–7. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2006-1909>
- 36- Mercuri M, Bond MG, Sirtori CR, Veglia F, Crepaldi G, Feruglio FS, et al. Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic mediterranean population: the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. *Am J Med* [Internet]. 1996 Dec [cited 2017 Jan 9];101(6):627–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9003110>
- 37- Lindholm LH, Ekblom T, Dash C, Isacsson A, Scherstén B. Changes in cardiovascular risk factors by combined pharmacological and nonpharmacological strategies: the main results of the CELL Study. *J Intern Med* [Internet]. 1996 Jul [cited 2017 Jan 9];240(1):13–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8708586>
- 38- Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. Randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the action of orlistat, fluvastatin, or both an anthropometric measurements, blood pressure, and lipid profile in obese patients with hypercholesterolemia prescribed a standardized diet. *Clin Ther* [Internet]. 2003 Apr [cited 2017 Jan 9];25(4):1107–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814710>

gov/pubmed/12809960

- 39- Anderssen SA, Hjelstuen AK, Hjermann I, Bjerkan K, Holme I. Fluvastatin and lifestyle modification for reduction of carotid intima-media thickness and left ventricular mass progression in drug-treated hypertensives. *Atherosclerosis* [Internet]. 2005 Feb [cited 2017 Jan 9];178(2):387–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15694949>
- 40- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Nov 20 [cited 2017 Jan 9];359(21):2195–207. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0807646>
- 41- Salonen R, Nyyssönen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park JS, et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* [Internet]. 1995 Oct 1 [cited 2017 Jan 9];92(7):1758–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7671358>
- 42- Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* [Internet]. 2007 Mar 28 [cited 2017 Jan 9];297(12):1344–53. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.297.12.1344>
- 43- Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G, et al. Different Effects of Antihypertensive Regimens Based on Fosinopril or Hydrochlorothiazide With or Without Lipid Lowering by Pravastatin on Progression of Asymptomatic Carotid Atherosclerosis: Principal Results of PHYLLIS-A Randomized Double-Blind Trial. *Stroke* [Internet]. 2004 Nov 11 [cited 2017 Jan 9];35(12):2807–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15514192>
- 44- Asselbergs FW, Diercks GFH, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WMT, Voors AA, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* [Internet]. 2004 Nov 2 [cited 2017 Jan 9];110(18):2809–16. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.0000146378.65439.7A>
- 45- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* [Internet]. 1995 Nov 16 [cited 2017 Jan 9];333(20):1301–7. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199511163332001>
- 46- Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. In: Huffman MD, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cited 2017 Jan 10]. p. CD004816. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440795>
- 47- HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Jul 17 [cited 2016 Oct 20];371(3):203–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25014686>
- 48- Aggarwal S, Loomba RS, Arora RR. Efficacy of colesevelam on lowering glycemia and lipids. *J Cardiovasc Pharmacol* [Internet]. 2012 Feb [cited 2017 Jan 3];59(2):198–205. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005344-201202000-00013>
- 49- Bergeron N, Phan BAP, Ding Y, Fong A, Krauss RM. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition: a new therapeutic mechanism for reducing cardiovascular disease risk. *Circulation* [Internet]. 2015 Oct 27 [cited 2017 Jan 3];132(17):1648–66. Available from: <http://circ.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016080>
- 50- Gupta S. Development of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and the clinical potential of monoclonal antibodies in the management of lipid disorders. *Vasc Health Risk Manag* [Internet]. Dove Press; 2016 Jan 10 [cited 2017 Jan 11];12:421–33. Available from: <https://www.dovepress.com/development-of-proprotein-convertase-subtilisinkexin-type-9-inhibitors-peer-reviewed-article-VHRM>
- 51- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Apr 16 [cited 2017 Jan 3];372(16):1489–99. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1501031>
- 52- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Apr 16 [cited 2017 Jan 3];372(16):1500–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1500858>
- 53- Moriarty PM, Hemphill L. Lipoprotein Apheresis. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2016;45(1):39–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccl.2015.02.002>
- 54- Rader DJ, Kastelein JJP. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* [Internet]. 2014 Mar 4 [cited 2017 Jan 3];129(9):1022–32. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/>

doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001292

- 55- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2017 Jan 3];37(29):2315–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27222591>
- 56- Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2009 Sep 29 [cited 2017 Jan 3];54(14):1209–27. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109709025029>
- 57- Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O’Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* [Internet]. 2012 Aug 22 [cited 2017 Jan 3];308(8):788–95. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.9624>
- 58- Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014 Aug 5 [cited 2017 Jan 3];64(5):485–94. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109714027041>
- 59- Lopez-Jimenez F, Simha V, Thomas RJ, Allison TG, Basu A, Fernandes R, et al. A summary and critical assessment of the 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: filling the gaps. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2014 Sep [cited 2017 Jan 3];89(9):1257–78. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619614005709>
- 60- Kopecky S, Baum S, Foody JM, Koren M, McKenney J, Sperling L, et al. Insights Into Statin Intolerance. *Clin Cardiol* [Internet]. 2015 Sep [cited 2017 Jan 3];38(9):520–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/clc.22432>
- 61- Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med* [Internet]. 2005 Dec 12 [cited 2017 Jan 3];165(22):2671–6. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.165.22.2671>
- 62- Mancini GBJ, Tashakkor AY, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can J Cardiol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2017 Jan 3];29(12):1553–68. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0828282X13014712>
- 63- Pfeffer MA, Keech A, Sacks FM, Cobbe SM, Tonkin A, Byington RP, et al. Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials: prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* [Internet]. 2002 May 21 [cited 2017 Jan 3];105(20):2341–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12021218>
- 64- Zinman L, Sadeghi R, Gawel M, Patton D, Kiss A. Are statin medications safe in patients with ALS? *Amyotroph Lateral Scler* [Internet]. 2008 Aug 10 [cited 2017 Jan 3];9(4):223–8. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17482960802031092>
- 65- Patel AM, Shariff S, Bailey DG, Juurlink DN, Gandhi S, Mamdani M, et al. Statin toxicity from macrolide antibiotic coprescription: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* [Internet]. 2013 Jun 18 [cited 2017 Jan 3];158(12):869–76. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-158-12-201306180-00004>
- 66- Gadarla M, Kearns AK, Thompson PD. Efficacy of rosuvastatin (5 mg and 10 mg) twice a week in patients intolerant to daily statins. *Am J Cardiol* [Internet]. 2008 Jun 15 [cited 2017 Jan 3];101(12):1747–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914908003585>
- 67- Ruisinger JF, Backes JM, Gibson CA, Moriarty PM. Once-a-week rosuvastatin (2.5 to 20 mg) in patients with a previous statin intolerance. *Am J Cardiol* [Internet]. 2009 Feb 1 [cited 2017 Jan 3];103(3):393–4. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000291490801713X>
- 68- Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol* [Internet]. 2012 Feb [cited 2017 Jan 3];56(2):374–80. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827811006581>
- 69- Rojas-Fernandez CH, Cameron J-CF. Is statin-associated cognitive impairment clinically relevant? A narrative review and clinical recommendations. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2017 Jan 3];46(4):549–57. Available from: <http://aop.sagepub.com/lookup/doi/10.1345/aph.1Q620>
- 70- Rojas-Fernandez C, Hudani Z, Bittner V. Statins and Cognitive Side Effects. *Cardiol Clin* [Internet]. Elsevier Inc; 2015;33(2):245–56. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733865115000144>
- 71- McKinney JS, Kostis WJ. Statin Therapy and the Risk of Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis of 31 Randomized Controlled Trials. *Stroke* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2017 Jan 3];43(8):2149–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22588266>

- 72- Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Miller NH, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk. *Circulation* [Internet]. 2014 Jun 24 [cited 2017 Jan 3];129(25 suppl 2):S76–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24222015>
- 73- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomis. *Lancet* (London, England). England; 2003 Apr;361(9364):1149–58.
- 74- Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, Wedel H, Collins R, Beevers G, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* [Internet]. 2005 May [cited 2016 Oct 9];28(5):1151–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15855581>
- 75- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2002 Jul 6 [cited 2016 Oct 9];360(9326):7–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12114036>
- 76- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2008 Jan 12 [cited 2017 Jan 3];371(9607):117–25. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067360860104X>
- 77- Bulugahapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* [Internet]. 2009 Feb [cited 2017 Jan 3];26(2):142–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-5491.2008.02640.x>
- 78- Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2009 Jan 27 [cited 2017 Jan 15];53(4):316–22. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073510970803619X>
- 79- ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Apr 29 [cited 2017 Jan 3];362(17):1563–74. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1001282>
- 80- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2017 Jan 3];32(11):1345–61. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/eurheartj/ehr112>
- 81- Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Sep [cited 2017 Jan 3];97(9):2969–89. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2011-3213>
- 82- Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, B??hm M, Cleland JG, Gullestad L, et al. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: The CORONA trial (controlled rosuvastatin multinational trial in heart failure). *JACC Hear Fail*. 2014;2(3):289–97.
- 83- Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2008 Oct 4 [cited 2017 Jan 3];372(9645):1231–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673608612404>
- 84- Feinstein MJ, Jhund P, Kang J, Ning H, Maggioni A, Wikstrand J, et al. Do statins reduce the risk of myocardial infarction in patients with heart failure? A pooled individual-level reanalysis of CORONA and GISSI-HF. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2015 Apr [cited 2017 Jan 3];17(4):434–41. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ehf.247>
- 85- Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2010 Jun 12 [cited 2017 Mar 9];375(9731):2073–81. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673610606745>
- 86- Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. Strippoli GF, editor. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 May 31 [cited 2017 Jan 3];(5):CD007784. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007784.pub2>
- 87- 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* (London, England) [Internet]. 2011

- Jun 25 [cited 2017 Jan 3];377(9784):2181–92. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673611607393>
- 88- Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JFE, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Jul 21 [cited 2017 Jan 3];353(3):238–48. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa043545>
- 89- Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Apr 2 [cited 2017 Jan 3];360(14):1395–407. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0810177>
- 90- Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* [Internet]. 2014 Jun [cited 2017 Jan 3];85(6):1303–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24552851>
- 91- Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2001 Aug [cited 2017 Mar 9];16(8):1545–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11477152>
- 92- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 2003 Nov 1 [cited 2017 Mar 9];42(5):1050–65. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.HYP.0000102971.85504.7c>
- 93- Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2003 Jun 14 [cited 2017 Jan 3];361(9374):2024–31. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673603136380>
- 94- 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* [Internet]. 2014 Apr 10 [cited 2017 Jan 3];370(15):1422–31. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1315665>
- 95- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2012 Aug 11 [cited 2017 Jan 3];380(9841):581–90. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612603675>
- 96- Cabrera MAS, de Andrade SM, Dip RM. Lipids and all-cause mortality among older adults: a 12-year follow-up study. *ScientificWorldJournal* [Internet]. 2012 [cited 2017 Jan 3];2012:930139. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2012/930139/>
- 97- Grundy SM, Bilheimer D, Chait A, Clark LT, Denke M, Havel RJ, et al. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *J Am Med Assoc* [Internet]. 1993;269(23):3015–23. Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L23164345%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1001/jama.269.23.3015%5Cnhttp://sfx.hul.harvard.edu/sfx_local?sid=EMBASE&issn=00987484&id=doi:10.1001/jama.269.23.3015&atitle=Summary+of+the+second+
- 98- Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans BAC, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2017 Jan 3];69(2):325–31. Available from: <http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.2009.113696>
- 99- Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2017 Jan 3];35(21):1373–81. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/eurheartj/eh528>