

# Tratamiento farmacológico de la dislipemia en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular

V Pascual Fuster

Coordinador del Grupo de Atención Primaria de la Sociedad Española de Arterioesclerosis

---

## RESUMEN

La dislipemia es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Actualmente disponemos de diferentes alternativas (entre las que las estatinas ocupan un lugar preeminente), para optimizar el tratamiento en los pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular.

A pesar de ello, el porcentaje de pacientes que consigue un buen control lipídico es bajo, entre las causas de la inadecuación a los objetivos propuestos, figuran: la falta de adherencia del paciente y la inercia terapéutica.

En esta revisión se valora en base a las evidencias disponibles y a las últimas guías clínicas, el tratamiento farmacológico de la dislipemia en pacientes con antecedentes de enfermedad vascular arteriosclerótica, diabetes, enfermedad renal crónica, riesgo cardiovascular  $\geq 5\%$  calculado por SCORE e hipercolesterolemia familiar.

También se revisa el tratamiento de la hipertrigliceridemia y la consideración especial que merece la polimedicación en pacientes tratados con estatinas, haciendo mención al tratamiento de la dislipemia en aquellos con infección por VIH.

La evaluación global del riesgo cardiovascular es prioritaria para adecuar el tratamiento a los objetivos específicos del c-LDL para cada categoría de riesgo.

**Palabras clave:** prisiones; estatinas HMG-CoA; factores de riesgo; enfermedades cardiovasculares; hipolipemiantes; prevención primaria; VIH; España;

---

## PHARMACOLOGICAL MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA IN HIGH AND VERY HIGH CARDIOVASCULAR RISK PATIENTS

### ABSTRACT

Dyslipaemia is one of the main risk factors in the development of cardiovascular diseases. Currently, there are different alternatives available (amongst which statins occupy a pre-eminent place), to optimise the treatment of patients at high or very high cardiovascular risk.

Despite this, the percentage of patients that achieve good lipid control is low. The causes of the mismatch with proposed objectives include lack of patient adherence and therapeutic inertia.

This review uses available evidence and the latest clinical guides as a basis to assess the pharmacological treatment of dyslipaemia in patients with a background of arteriosclerotic vascular disease, diabetes, chronic kidney disease, cardiovascular risk at  $\geq 5\%$  calculated by SCORE and familial hypercholesterolaemia.

The treatment of hypertriglyceridemia is also reviewed along with the special consideration that poly-pharmacy deserves in patients treated with statins, making mention of the treatment of dyslipaemia with HIV infection.

The global assessment of cardiovascular risk is of high priority to adapt treatment to the specific objectives of the c-LDL for each risk category.

**Keywords:** prisions; hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors; risk factors; cardiovascular diseases; hypolipidemic agents; primary prevention; HIV; Spain;

---

Texto recibido: 28/11/2015

Texto aceptado: 30/11/2015

## INTRODUCCIÓN

La dislipemia se define como un aumento de las concentraciones séricas de colesterol y/o triglicéridos, o una reducción aislada del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL).

El aumento del riesgo cardiovascular derivado del incremento del colesterol sérico es gradual y continuo por encima de 200 mg/dl. En relación a las fracciones del colesterol, el unido a las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) ejerce un papel aterogénico, mientras que se comporta como protector el c-HDL.

La dislipemia es uno de los principales factores de riesgo para la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular, por lo que realizar un diagnóstico correcto y un tratamiento adecuado son claves para la prevención de la enfermedad cardiovascular (ECV).

Aun así, la tasa de pacientes que consiguen un buen control de sus niveles de lípidos, sobre todo en los pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular, es muy baja<sup>1</sup>. En el estudio CLINICOR<sup>2</sup> que incluyó a 1137 pacientes de moderado a muy alto riesgo cardiovascular, se constató que únicamente el 9% consiguió el control de las concentraciones de c-LDL.

La percepción del médico en cambio es diferente, ya que sobreestima con frecuencia el control de la dislipemia, tal como se ha puesto de manifiesto en el estudio LIPEDIA<sup>3</sup>, donde la mayoría de los médicos encuestados en relación al tratamiento y seguimiento de sus pacientes diabéticos, considera que más del 50% consiguen los objetivos lipídicos marcados. Otros datos del estudio Hispalipid muestran que los facultativos valoran que el 40% de sus pacientes de alto riesgo tienen el c-LDL en objetivos, mientras que

Tabla 1: Niveles de riesgo cardiovascular total, objetivo de control de c-LDL y tratamiento recomendado para cada categoría de riesgo<sup>9</sup>.

Las modificaciones del estilo de vida constituyen la piedra angular en la promoción de la salud y la reducción del riesgo de ECV.		
Nivel de Riesgo Cardiovascular:	Objetivo c-LDL*	Tratamiento:
<p>Riesgo CV muy alto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad CV establecida<sup>†</sup>.</li> <li>- Diabetes tipo 1 y LOD<sup>‡</sup>.</li> <li>- Diabetes tipo 2 más FRCV<sup>§</sup> y/o LOD.</li> <li>- Enfermedad renal crónica avanzada (FG &lt; 60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).</li> <li>- SCORE ≥ 10%</li> </ul>	< 70 mg/dl.	Tratamiento farmacológico intensivo con estatinas   considerar la asociación con ezetimiba en el caso de no alcanzar los objetivos.
<p>Riesgo CV alto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- c-LDL ≥ 190 mg/dl, dislipemia familiar o Hipertensión arterial grave.</li> <li>- Diabetes tipo 1 y/o tipo 2 sin FRCV ni LOD.</li> <li>- Enfermedad renal crónica moderada (FG &lt; 30ml/min/1,73m<sup>2</sup>).</li> <li>- SCORE ≥ 5% y &lt; 10%.</li> </ul>	< 100 mg/dl.	Empleo de estatinas con la suficiente capacidad hipocolesterolemiantes para alcanzar el objetivo. Si no se consigue el objetivo con estatinas considerar la asociación con ezetimiba.
<p>Riesgo CV Moderado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SCORE ≥ 1% y &lt; 5%.</li> </ul>	< 115 mg/dl.	El beneficio del tratamiento con estatinas es mayor cuanto más alto es el valor del SCORE <sup>¶</sup> .
<p>Riesgo CV bajo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SCORE &lt; 1%.</li> </ul>	SE**.	SE**.

\*: Si los triglicéridos están por encima de 400 mg/dl, es aconsejable guiarse por el colesterol no HDL (cuyos objetivos de control son 30 mg/dl, superiores al c-LDL para cada categoría de riesgo).

†: Cardiopatía isquémica o ictus isquémicos, enfermedad arterial periférica, placa carotídea.

‡: Lesión de Órgano Diana (LOD).

§: Factor de Riesgo Cardiovascular (FRCV).

||: Tratamiento farmacológico intensivo = estatinas que pueden conseguir reducción superior del 50% del c-LDL (Atorvastatina 40-80 mg/día, o Rosuvastina 20-40 mg/día). Hay que tener en cuenta que los pacientes con mayor edad, insuficiencia renal o asociación con otros fármacos (macrólidos, fibratos...) aumenta el riesgo de miopatías.

¶: Considerar modificaciones de riesgo (factibles desde atención primaria) cómo índice tobillo-brazo, historia familiar, c-HDL.

\*\* : Sin Evidencia (SE).

al revisar los datos reales, ello solo se cumple en el 15% de los casos<sup>4</sup>. En la misma línea de percepción errónea de la realidad de la clínica habitual apunta otro estudio reciente<sup>5</sup>, en el que se recaba la opinión de médicos de atención primaria y cardiólogos en el seguimiento de los pacientes tras un síndrome coronario agudo. En este mismo estudio<sup>5</sup> se considera la falta de adherencia del paciente como la causa fundamental para no conseguir los objetivos, por encima de la inercia terapéutica. En cambio los datos existentes apuntan a que en los pacientes considerados de alto riesgo, existe inercia terapéutica en el 70% de los casos<sup>6</sup>, lo que constituye un problema relevante, ya que esta inercia con la consecuente falta de intensificación del tratamiento, se asocia a un riesgo claramente superior de desarrollar eventos isquémicos.

Así pues, el tratamiento de la dislipemia es fundamental para reducir la morbimortalidad cardiovascular especialmente en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular, y los médicos muestran una visión optimista del grado del control lipídico de sus pacientes, por lo que el implementar medidas para mejorar el tratamiento y adecuarlo a los objetivos propuestos por las guías de práctica clínica se antoja prioritario. En las guías europeas para la prevención cardiovascular<sup>7</sup>, que incorporan el documento sobre el manejo del colesterol consensuado por las sociedades europeas de cardiología y arteriosclerosis<sup>8</sup> se acuerdan diferentes niveles de riesgo cardiovascular total, estableciéndose para cada uno de ellos un objetivo de control de c-LDL, tal como queda reflejado en el reciente “Documento de consenso de Sociedades Médicas de la Comunidad Valenciana para el manejo clínico-práctico de la dislipemia” en el que también se

especifica el tratamiento recomendado para cada categoría de riesgo<sup>9</sup> (Tabla 1).

Pasamos a detallar a continuación las características del tratamiento de la dislipemia para diferentes tipos pacientes:

### 1. Pacientes con antecedentes de enfermedad vascular arteriosclerótica

Las guías europeas publicadas en 2011<sup>8</sup> consideran al paciente que presenta antecedentes de infarto de miocardio (IM), síndrome coronario agudo (SCA), revascularización coronaria u otros procedimientos de revascularización arterial, ictus isquémico, enfermedad arterial periférica, o ECV documentada por pruebas invasivas o no invasivas, como de muy alto riesgo cardiovascular y establecen que se debe alcanzar un objetivo terapéutico para el c-LDL por debajo de 70 mg/dL o bien reducir sus niveles basales en un 50%<sup>8</sup>. Recomiendan también modificar el estilo de vida, incluyendo aumento de la actividad física, control del peso y cese del hábito tabáquico. Además de estos cambios, se debería prescribir terapia con la estatina más adecuada según su eficacia y el nivel basal de c-LDL del paciente y si no hay contraindicaciones, a dosis altas. Además, en pacientes con triglicéridemia >200mg/dL se requiere un control del colesterol no-HDL <100mg/dL<sup>8</sup>.

Las estatinas reducen la síntesis de colesterol en el hígado mediante la inhibición de la actividad de la HMG-CoA reductasa y producen una disminución de la colesterolemia. En el metaanálisis CTT sobre datos de más de 170.000 pacientes participantes en 26 ensayos clínicos aleatorizados<sup>10</sup>, se comunicó que el

Tabla 2: Descensos% de c-LDL con dosis de estatinas (modificado de: 11-13 y ficha técnica de Pitavastatina).

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

\* Rosuvastatina 40 mg y Pitavastatina 8 mg no están comercializadas en España. La utilización de la dosis de Simvastatina 80 mg no está recomendada, ni la presentación está comercializada.

tratamiento con estatinas produjo una reducción proporcional del 20% en la mortalidad cardiovascular por cada reducción de 1,0 mmol/l (39 mg/dl) del c-LDL. Estos resultados son indicativos de que el beneficio clínico depende del grado de reducción del c-LDL; por lo tanto, la elección de la estatina debe reflejar el grado de reducción del c-LDL que se requiere para alcanzar la concentración deseada para determinado paciente (Tabla 2)<sup>11-13</sup>. Las estatinas para las que es esperable una reducción de c-LDL superior al 50% con la máxima dosis comercializada son atorvastatina (80 mg/día) y rosuvastatina (20 mg/día)<sup>8,14</sup>.

El beneficio de la terapia intensiva del tratamiento con estatinas se ha puesto de manifiesto en ensayos clínicos como el TNT<sup>15</sup> que compara en pacientes con cardiopatía isquémica, dos estrategias hipolipemiantes con la utilización de atorvastatina a dosis diferentes (80 mg. versus 10 mg.), y encuentra que el tratamiento con 80 mg/día de atorvastatina reduce la incidencia de infarto de miocardio y de ictus fatal y no fatal, en comparación con la administración de atorvastatina a una dosis de 10 mg/día que logra una menor reducción de c-LDL. También existe evidencia de que un tratamiento intensivo con rosuvastatina que consigue una mayor reducción de c-LDL respecto a la terapia convencional, es capaz de lograr regresión de la aterosclerosis aórtica<sup>16</sup>.

En caso de no alcanzar el objetivo propuesto de c-LDL con estatinas administradas a las dosis máximas toleradas o si están contraindicadas, puede utilizarse otros fármacos hipolipemiantes en combinación<sup>8</sup>. En la Tabla 3 aparecen los cambios medios adicionales del perfil lipídico conseguidos por diferentes fármacos, cuando se combinan con estatinas<sup>17-21</sup>.

Los secuestradores de ácidos biliares (resinas) suelen tener mala tolerancia, y en el caso de una disli-

pemia mixta no están indicadas ya que pueden incrementar la trigliceridemia.

Ezetimiba (inhibidor selectivo de la absorción intestinal del colesterol), ha demostrado eficacia y buena tolerabilidad clínica en diversos estudios en los que se ha utilizado en combinación con diferentes estatinas<sup>22-24</sup>, consigue una reducción media de un 18%, aditiva a la lograda con estatinas, para con ello poder alcanzar objetivos terapéuticos deseables en un mayor número de pacientes. Un metaanálisis de 18 ensayos aleatorizados que incluyó 14.497 pacientes no ha mostrado diferencias significativas en la aparición de rabdomiolisis o hepatotoxicidad entre el tratamiento combinado de ezetimiba más estatinas frente al de estatinas en monoterapia<sup>25</sup>.

Otro metaanálisis<sup>26</sup> concluye que la combinación de una estatina de menor capacidad hipocolesterolemizante con secuestradores de ácidos biliares o ezetimibe, puede ser una alternativa a la monoterapia con estatinas de mayor potencia, entre los pacientes de alto riesgo que presenten intolerancia a las dosis más altas o que tengan una respuesta inferior a la prevista en la reducción del c-LDL. El estudio IMPROVE-IT (cuyos criterios de inclusión han sido pacientes estables tras un síndrome coronario agudo reciente, con un c-LDL  $\leq$  125 mg/dL o un c-LDL  $\leq$  100 mg/dL si recibían tratamiento con estatina) ha evaluado en más de 18.000 pacientes, la seguridad y los beneficios cardiovasculares de la combinación estatina/ezetimibe comparado con simvastatina en monoterapia, y ha demostrado una reducción significativa del c-LDL en el grupo que recibió ezetimibe (69 mg/dL vs. 53 mg/dL), y una disminución modesta pero significativa del objetivo principal del estudio compuesto por muerte cardiovascular, infarto de miocardio, angina inestable, revascularización coronaria y accidente vasculocere-

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

Datos adaptados de<sup>17-21</sup>

Fármaco	LDL	HDL	Triglicéridos
Fitoesteroles	-10%	0	-6-9%
Ezetimiba	-18%	6%	-10%
Resinas	-15%	5%	15%
Fibratos	-8%	10%	-36%
Ácido nicotínico	-14%	16%	-20%
Omega 3	0,7%	3,4%	-30%

Tabla 4: Nivel de intensidad terapéutica hipocolesterolemiantes conseguido con con estatinas en monoterapia y con su combinación con ezetimiba<sup>28</sup>.

Nivel de intensidad terapéutica hipocolesterolemiantes	Monoterapia	Combinación terapéutica
MUY ALTA INTENSIDAD (TMAI): Descenso de c-LDL >60%		Atorvastatina 40-80 + Ezetimibe 10 mg Rosuvastatina 10-20 + Ezetimibe 10 mg
ALTA INTENSIDAD (TAI): Descenso de c-LDL 50-60%	Atorvastatina 80 mg Rosuvastatina 20 mg	Atorvastatina 20-40 + Ezetimibe 10 mg Rosuvastatina 10 + Ezetimibe 10 mg Simvastatina 40 + Ezetimibe 10 mg Pitavastatina 4 + Ezetimibe 10 mg
MODERADA-BAJA INTENSIDAD (TMI - TBI) Descenso de c-LDL 30-50%	Atorva.10, 20, 30, 40 Rosuvastatina 5, 10 Simvastatina 20, 40 Pitavastatina 1, 2, 4 Pravastatina 40 Fluvastatina 80	Pravastatina 40 + Ezetimibe 10 mg Pitavastatina 1, 2 + Ezetimibe 10 mg Fluvastatina 80 + Ezetimibe 10 mg

bral, todo ello sin producir incremento de efectos indeseables (litiasis, alteraciones hepáticas, cáncer, rabdomiolisis, mialgias)<sup>27</sup>.

IMPROVE IT pone de manifiesto en prevención secundaria, que una reducción intensiva del c-LDL (de 69 a 53 mg/dL), produce un beneficio pronóstico que es el esperable por la reducción del c-LDL lograda y que se sitúa en la misma línea de la recta de regresión que asocia los episodios cardiovasculares con el nivel de c-LDL conseguido en los estudios de intervención con estatinas, además no detecta una curva en J en cuanto a pronóstico con concentraciones de c-LDL inferiores a 30 mg/dl.

Los resultados de este estudio tienen implicaciones prácticas ya que avalan la utilidad de la terapia combinada de estatinas con ezetimibe, para de acuerdo con las guías europeas<sup>8</sup>, reducir el c-LDL y así disminuir la mortalidad cardiovascular en pacientes de muy alto riesgo vascular. Incluso se ha propuesto un cambio de estrategia terapéutica pasando del tratamiento con estatinas de alta intensidad al tratamiento hipocolesterolemiantes de alta intensidad<sup>28</sup> (Tabla 4). Cuando se requieran descensos entre el 50-60% del c-LDL para lograr los objetivos, se puede conseguir con monoterapia de las estatinas más potentes (atorvastatina y rosuvastatina) a las dosis máximas o bien con estatinas de moderada intensidad en combinación con ezetimiba. Cuando sean precisos descensos por encima del 60% es necesario utilizar terapia hipocolesterolemiantes de muy alta intensidad, es decir atorvastatina o rosuvastatina a dosis máximas en combinación con ezetimibe 10 mg.

## 2. Pacientes diabéticos tipo 2

Entre los pacientes con riesgo cardiovascular muy alto se encuentran la mayoría de los pacientes diabéticos tipo 2 y los objetivos de control del c-LDL tanto para los diabéticos tipo 1 como tipo 2 vienen reseñados en la Tabla 1<sup>8,9</sup>.

Las características de la dislipemia del paciente con diabetes tipo 2, son: la presencia de una excesiva proporción de partículas LDL pequeñas y densas con una concentración de c-LDL habitualmente no muy elevada, una concentración aumentada de triglicéridos y una disminución de la concentración de c-HDL, que cuando se asocian se conoce como triada lipídica o dislipemia aterogénica. El tratamiento debe ir encaminado al control del c-LDL como objetivo terapéutico principal<sup>8</sup>, pero sin obviar estrategias que reduzcan la trigliceridemia e incrementen la concentración de c-HDL, cuando estén alteradas. Para conseguir el control de la dislipemia aterogénica es necesario optimizar el tratamiento antidiabético, un adecuado control de la presión arterial, promover una dieta saludable como la dieta mediterránea, el ejercicio regular y el abandono del hábito tabáquico<sup>7,8</sup>.

El abordaje global y la intervención intensiva de todos los factores de riesgo, deben ser incorporados a la práctica clínica habitual para reducir la elevada morbilidad y mortalidad cardiovascular que presentan los pacientes diabéticos, tal como se puso de manifiesto en el estudio STENO<sup>29</sup>. En un estudio observacional de seguimiento de una cohorte de pacientes diabéticos aparece el control del c-LDL como la variable más

importante en la prevención cardiovascular de estos pacientes y se observa la mayor tasa de hospitalización por enfermedad cardiovascular en aquellos sin factores de riesgo controlados (18,2 / 1.000 personas-año, IC del 95%: 16,5 a 20,2) o con sólo Hba1C en el control (16,9, 15,0 a 19,0)<sup>30</sup>.

Los estudios 4S, CARE, LIPID y HPS, aunque no diseñados específicamente para valorar a una población diabética, han mostrado en análisis de subgrupos la disminución de episodios cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con pravastatina o simvastatina<sup>31-35</sup>. También en otro estudio con atorvastatina a una dosis de 10 mg/día, realizado exclusivamente en diabéticos, fue posible demostrar una significativa reducción de la morbimortalidad cardiovascular<sup>36</sup>. Un metaanálisis de 14 estudios clínicos aleatorizados con estatinas en 18.686 diabéticos<sup>37</sup> encuentra que un 1 mmol/l (39 mg/dl) de reducción de c-LDL disminuye: 21% los eventos cardiovasculares, 22% los coronarios, 21% los cerebrovasculares y 13% la mortalidad cardiovascular. Los beneficios son independientes del c-LDL inicial.

El empleo de estatinas en diabéticos o en pacientes con síndrome metabólico, ha sido motivo de controversia tras los hallazgos del estudio JUPITER, en el que se observó un incremento en la aparición de nuevos casos de diabetes en el grupo que recibió rosuvastatina a una dosis de 20 mg/día. No obstante, a pesar de que en los participantes con mayor riesgo de desarrollar diabetes, el tratamiento con rosuvastatina se asoció con un aumento del 28% de diabetes ( $p = 0,01$ ), se evitaron en este grupo un total de 134 eventos o muertes de origen vascular por cada 54 nuevos casos de diabetes diagnosticados<sup>38</sup>. Un metaanálisis<sup>39</sup> encontró que la terapia con estatinas estaba asociada a un 9% de incremento del riesgo de desarrollar diabetes de nueva aparición, todavía mayor con el empleo de dosis altas de estatinas. No obstante el beneficio en términos de reducción del riesgo cardiovascular es de un 16% con el tratamiento intensivo con estatinas. Parece pues, que los beneficios cardiovasculares del tratamiento con estatinas superan con creces el riesgo de diabetes, incluso en los sujetos con alto riesgo de desarrollar esta enfermedad.

En cambio, el estudio japonés J-PREDICT realizado en individuos con intolerancia a la glucosa<sup>40</sup> encuentra un efecto beneficioso de pitavastatina sobre la aparición de nuevos casos de diabetes, experimentando el grupo que recibió 1-2 mg/día de pitavastatina y consejos para la modificación del estilo de vida, una reducción del 18% de la incidencia de diabetes (objetivo primario del estudio), en relación al grupo control que solo recibió el asesoramiento para ad-

quirir hábitos saludables. Lo que indica que el efecto diabetogénico de las estatinas no parece ser un efecto de clase, y la pitavastatina puede tener un comportamiento diferente.

En relación al empleo de ezetimiba, en el análisis de subgrupos del estudio IMPROVE IT destaca el especial beneficio que tiene en los pacientes diabéticos<sup>27</sup>, también un metaanálisis muestra que la eficacia hipocolesterolemia del ezetimiba es mayor entre los diabéticos, con reducciones significativamente mayores en c-LDL, colesterol total y c-no HDL en comparación con los pacientes no diabéticos<sup>41</sup>. En el caso de que en el paciente diabético no consiguiéramos el objetivo de c-LDL a las máximas dosis de estatinas toleradas, podríamos valorar la asociación con ezetimiba<sup>8</sup>. La adición de ezetimiba al tratamiento con estatinas contribuye a mejorar el porcentaje de pacientes que alcanzan el adecuado control del c-LDL<sup>42</sup>.

Si las medidas higiénico-dietéticas y el tratamiento con estatinas consiguen el objetivo de c-LDL propuesto, pero a pesar de ello siguen persistiendo las otras alteraciones de la "tríada lipídica", podría considerarse añadir al régimen terapéutico un fibrato, por su efecto sobre la trigliceridemia (reducción del 36%) y el colesterol HDL (incremento del 10%) (tabla 3). No obstante, en los estudios FIELD<sup>43</sup> y ACCORD<sup>44</sup>, fenofibrato no demostró reducir la mortalidad cardiovascular, pero sí consiguió beneficio en el subgrupo de pacientes con dislipemia aterogénica, tal como ha evidenciado un metaanálisis<sup>45</sup>. La guía europea<sup>8</sup> señala que "los fibratos y especialmente el fenofibrato por su bajo potencial miopático, están indicados como tratamiento combinado con estatinas para mejorar el control lipídico en pacientes con dislipemia aterogénica combinada, especialmente en pacientes con síndrome metabólico".

El ácido nicotínico es el fármaco que más incrementa el c-HDL, pero en el estudio HPS2-THRIVE<sup>46</sup>, el balance beneficio-riesgo de la combinación nicotínico/laropiprant es desfavorable y se ha decidido suspender la autorización de comercialización de este medicamento

### 3. Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

El tratamiento con estatinas ha demostrado reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)<sup>47</sup>. Un metaanálisis de 11 estudios clínicos que incluyeron un total de 21.295 participantes, concluye que el tratamiento con estatinas reduce la mortalidad total ( $p < 0,0001$ ), y los episodios cardiovasculares y cerebrovasculares ( $p = 0,0001$  y  $p = 0,0022$  respectivamente) en los pacien-

tes con ERC que no requieren diálisis. En cambio el empleo de estatinas en pacientes con ERC en diálisis parece menos claro, ya que resultó en un efecto no significativo sobre la mortalidad total y sobre los episodios cerebrovasculares, pero si redujo la muerte por causas cardiacas ( $p < 0,05$ ) y los episodios cardiovasculares ( $p < 0,05$ )<sup>48</sup>.

En la Guía KDIGO<sup>49</sup> se sugiere que en adultos con ERC en diálisis, el tratamiento con estatinas o con combinación de estatina y ezetimiba no debe ser iniciado, aunque no se recomienda interrumpir este tratamiento en aquellos pacientes que ya lo están recibiendo en el momento de inicio de la diálisis.

En las guías europeas de prevención cardiovascular<sup>7</sup> se considera de muy alto riesgo cardiovascular a los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y un índice de filtrado glomerular (GFR) < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, estableciéndose para ellos el mismo objetivo de control (c-LDL por debajo de 70 mg/dl, o, al menos una reducción del 50% respecto al basal) que para los pacientes que presentan antecedentes de enfermedad vascular arteriosclerótica (prevención secundaria); y además se clasifica de alto riesgo cardiovascular a aquellos pacientes con ERC y un GFR entre 30 y 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, asignándoles como objetivo un c-LDL por debajo de 100 mg/dl. Para la consecución del adecuado de control lipídico, el tratamiento con estatinas es necesario en la mayoría de estos casos. En el estudio SHARP en pacientes con ERC se demuestra que la asociación de simvastatina con ezetimiba reduce la morbimortalidad cardiovascular<sup>50</sup>.

En la elección de la estatina en sujetos que presentan ERC, debemos valorar su eficacia hipocolesterolemizante y su seguridad, considerando que en pacientes con ERC es mayor la incidencia de miopatía con el tratamiento con estatinas, por ello hay que vigilar las posibles interacciones farmacológicas en sujetos que con frecuencia están polimedicados, y resulta más adecuado la utilización de estatinas dotadas de una menor excreción renal: atorvastatina, fluvastatina y pitavastatina que son las que recomiendan las guías europeas para el tratamiento de la dislipemia en la ERC<sup>8</sup>.

#### 4. Pacientes en prevención primaria de alto riesgo cardiovascular

La prevención de las enfermedades cardiovasculares debe considerar el riesgo global de cada individuo y actuar sobre cada uno de los factores de riesgo cardiovascular. El cálculo del riesgo cardiovascular global permite tomar decisiones individualizadas en función del riesgo que presenta cada paciente. Identifica pa-

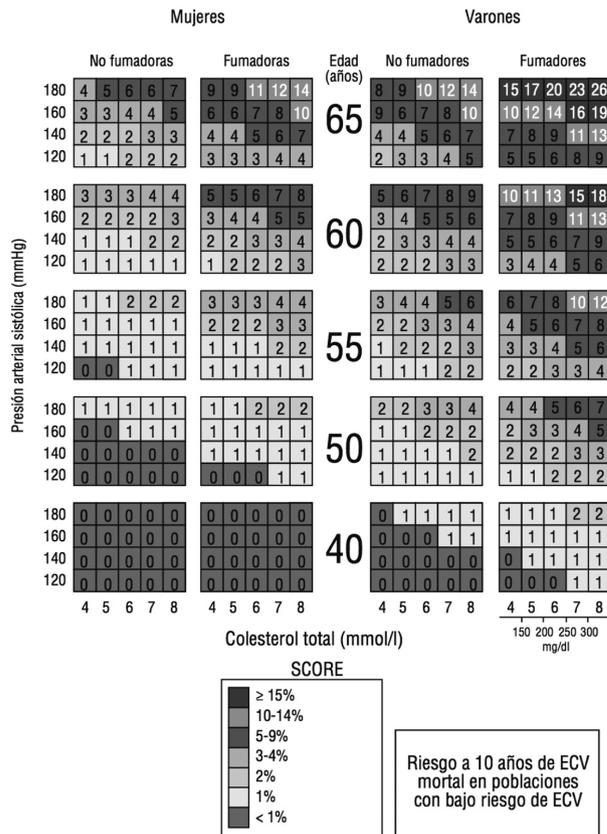


Figura 1: Tabla SCORE adaptadas a los países europeos de bajo riesgo para la estimación del riesgo cardiovascular global. Método de cálculo de mortalidad cardiovascular a 10 años<sup>7</sup>.

cientes de alto riesgo que demandarían una intervención más precoz e intensa, que aquellos de bajo riesgo.

El proyecto europeo SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) ha permitido desarrollar un sistema de estimación del riesgo cardiovascular global basado en la práctica clínica europea y considerando las variaciones geográficas de dicho riesgo. Se trata de un método de cálculo de mortalidad cardiovascular a 10 años, que valora conjuntamente determinados factores de riesgo (ver Figura 1). El sistema se basa en los datos de estudios de cohortes europeas con 205.178 personas que representan un seguimiento de 2,7 millones de personas/año. Se estimaron dos modelos diferentes, denominados de alto y bajo riesgo, correspondientes a países con poblaciones con alta y baja incidencia de enfermedad cardiovascular. En la guía europea<sup>7</sup> se recomienda para España, la utilización de las tablas SCORE adaptadas a los países europeos de bajo riesgo (Figura 1).

La utilización de fármacos hipolipemiantes en prevención primaria, especialmente estatinas, debe contemplar si el beneficio para la prevención cardio-

vascular es suficiente para recomendar su empleo. Un metaanálisis<sup>51</sup> demuestra que en individuos con un riesgo inferior al 10%, cada 1 mmol/L de reducción en el c-LDL (39 mg/dl) produce una reducción absoluta del 11 por 1000 de episodios vasculares mayores a 5 años. No obstante en prevención primaria el beneficio del tratamiento con estatinas es menos claro que en otros grupos de pacientes (prevención secundaria, dislipemias genéticas, diabetes). La eficacia de las estatinas es riesgo dependiente: el beneficio es mayor cuando el riesgo cardiovascular del paciente es más elevado<sup>52</sup>.

Son considerados pacientes de alto riesgo cardiovascular aquellos sujetos con el cálculo del riesgo efectuado por Score entre 5 y 10% y se establece para ellos un objetivo terapéutico para el c-LDL inferior a 100 mg/dL<sup>8</sup>, que precisara en la mayoría de las ocasiones de la utilización de estatinas de suficiente capacidad hipocolesterolemizante para conseguir el objetivo de control. En caso necesario se puede asociar ezetimiba<sup>9</sup>.

Señalar que los pacientes que presentan dislipemias genéticas como la hipercolesterolemia familiar (enfermedad autosómica dominante debida a mutaciones en el gen del receptor de las LDL) son considerados como de alto riesgo cardiovascular, y dado que esta patología presenta concentraciones muy elevadas de colesterol en sangre y depósito del mismo en diferentes tejidos, es recomendable el tratamiento con estatinas de alta intensidad (rosuvastatina 20 mg/

día, atorvastatina 80 mg/día) que se pueden asociar con ezetimiba y/o resinas para conseguir el objetivo de control de c-LDL o acercarse a él lo más posible<sup>9</sup>. La detección precoz de la hipercolesterolemia familiar y su tratamiento con estatinas, ha contribuido a la reducción de la elevada morbimortalidad cardiovascular de esta población<sup>53</sup>. Los criterios diagnósticos de la hipercolesterolemia familiar heterocigota (MedPed/OMS) aparecen reseñados en la Tabla 5, se considera diagnóstico definitivo de hipercolesterolemia familiar cuando la suma de los epígrafes está por encima de 8.

Actualmente hay nuevos fármacos que pueden contribuir a ampliar el arsenal terapéutico para el tratamiento de las hiperlipemias genéticas. Mipomersen actúa mediante la inhibición de la producción de apo B-100, ha demostrado que reduce el c-LDL hasta un 44% en los pacientes con hipercolesterolemia familiar con c-LDL significativamente elevado a pesar de tomar las dosis máximas de estatinas. Los efectos secundarios adversos encontrados con este fármaco incluyen síntomas gripales, reacciones locales a la inyección, e hipertransaminemia<sup>54</sup>. Lomitapide ha sido evaluado en hipercolesterolemia familiar homocigota; a una dosis media de 40 mg/día reduce el c-LDL un 50% a la semana 26 de tratamiento, los síntomas gastrointestinales fueron los efectos secundarios más frecuentes<sup>55</sup>.

Los inhibidores de PCSK9 son anticuerpos monoclonales humanizados como evolocumab, alirocu-

Tabla 5: Criterios diagnósticos de hipercolesterolemia familiar heterocigota (MedPed/OMS).

	Criterio:	Puntuación:
Historia familiar	Familiar 1° con EC prematura y/o familiar 1° con c-LDL > p95	1
	Familiar 1° con Xantoma tendinoso y/o > 18 años con c-LDL > p95	2
Historia clínica	Paciente con EC prematura	2
	Paciente con EVP (cerebral o periférica)	1
Examen físico	Xantomas tendinosos	6
	Arco corneal < 45 años	4
c-LDL (mg/dl)	> 330 mg/dl	8
	250-329 mg/dl	5
	190-249 mg/dl	3
	155-189 mg/dl	1

Diagnóstico definitivo >8; Probable 6-8; Posible 3-5; No diagnóstico < 3.

EC: Enfermedad coronaria; c-LDL: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

EVP: Enfermedad Vascul ar Periférica.

mab y bococizumab que inhiben la proteína convertasa de subtilisina/kexina tipo-9 (PCSK-9), la cual se comporta como inhibidor del receptor LDL del colesterol. Han demostrado reducciones de c-LDL superiores al 50% en diferentes grupos de pacientes<sup>56</sup>. Recientemente la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha recomendado la aprobación de alirocumab y evolocumab para su utilización asociado a estatinas, cuando con ellas no se logra alcanzar el objetivo de c-LDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar o no), o dislipemia mixta; o asociado a otro fármaco cuando no pueden usarse las estatinas<sup>57,58</sup>. Son de administración subcutánea cada 2 ó 4 semanas y han sido ensayados en pacientes tratados con dosis elevadas de estatinas. Alirocumab, añadido al tratamiento con estatinas a la dosis máxima tolerada en un estudio que incluyó 2341 pacientes (67% en prevención secundaria), redujo un 62% los niveles de c-LDL, y en un análisis post hoc evidencia una disminución en la tasa de episodios cardiovasculares<sup>59</sup>. Los resultados preliminares de un ensayo clínico con evolocumab que incluyó a 4465 pacientes (30% en prevención secundaria) demuestran una similar reducción del c-LDL (61%) frente al tratamiento hipolipemiente convencional y también la capacidad de este anticuerpo monoclonal para reducir eventos cardiovasculares<sup>60</sup>. La tolerabilidad de estos fármacos administrados por vía subcutánea ha sido buena, los efectos adversos más frecuentes están relacionados con reacciones en el lugar de inyección como eritema, prurito, edema o dolor.

## 5. Pacientes con hipertrigliceridemia

Para el control de la hipertrigliceridemia cabe destacar la importancia del tratamiento no farmacológico que incluye la abstinencia enólica, reducción calórica, restricción de azúcares simples, y en caso de diabetes adecuado control glucémico. Para pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular, el tratamiento con estatinas es fundamental para conseguir el objetivo de c-LDL propuesto.

No obstante en pacientes con hipertrigliceridemia aislada y adecuado control de c-LDL, está indicada la utilización de fibratos y/o omega 3, especialmente cuando la trigliceridemia es superior a 500 mg/dl para limitar el riesgo de pancreatitis.

Los omega 3 a dosis de unos 3 grs./día pueden ser una alternativa para el tratamiento de la hipertrigliceridemia, en el caso de que exista intolerancia o contraindicación para la utilización de los fibratos. No obstante en el seguimiento de una cohorte de pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular, el tra-

tamiento diario con ácidos grasos omega-3 no redujo la mortalidad y morbilidad cardiovascular<sup>61</sup>, y un metanálisis<sup>62</sup> no encontró asociación estadísticamente significativa de la administración de suplementos de omega-3 con un menor riesgo de mortalidad total, muerte cardíaca, muerte súbita, infarto de miocardio o accidentes cerebrovasculares.

## 6. Pacientes polimedicados

Conviene tener presente el posible incremento de efectos secundarios con la coadministración de las estatinas metabolizadas por el citocromo P450 3A4 (atorvastatina, lovastatina y simvastatina) con otros fármacos que utilizan la misma vía metabólica<sup>9</sup>. Al respecto la FDA recomienda no sobrepasar la dosis de 20 mg/día de simvastatina en su coadministración con amlodipino, ranolazina o amiodarona y de 10 mg/día de simvastatina con verapamilo, o diltiazem<sup>63</sup>.

En caso de precisar la asociación de una estatina con un fibrato, el riesgo de miopatía es mayor con gemfibrozilo y, por lo tanto, se debe evitar la combinación de este fármaco con las estatinas. Las estatinas son un sustrato del transportador OATP1B1 y el gemfibrozilo es un potente inhibidor del mismo. Este mecanismo explica la interacción entre cerivastatina y gemfibrozilo, que produjo casos de rabdomiolisis mortal y ocasionó la retirada de esta estatina<sup>64</sup>.

Mención especial merecen los pacientes que presentan infección por el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH). Un efecto secundario de la terapia antirretroviral, principalmente de los inhibidores de la proteasa, es que puede incrementar la colesterolemia y la trigliceridemia, lo que contribuye a aumentar el riesgo cardiovascular de esta población y la hace susceptible de recibir tratamiento hipolipemiente.

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) impide que el virus se multiplique, y de esta forma favorece el control de la enfermedad de forma indefinida. El TARGA inhibe numerosos enzimas de la familia del CYP, especialmente la isoforma 3A4, lo que origina en estos pacientes que requieren este tratamiento de forma crónica, un incremento de reacciones adversas con la administración simultánea de otros fármacos que se metabolizan a través de la misma vía como la atorvastatina, lovastatina y simvastatina.

Una nota de seguridad de la FDA publicada en 2012<sup>65</sup>, puntualiza los riesgos sobre las interacciones farmacológicas entre la medicación antirretroviral y las estatinas. Los inhibidores de la proteasa pueden incrementar la concentración sanguínea de las estati-

Tabla 6: Riesgos sobre las interacciones farmacológicas entre la medicación antirretroviral y las estatinas<sup>65</sup>.

Estatina	Antirretroviral	Recomendación en la prescripción:
Atorvastatina.	Tripanavir + Ritonavir.	Evitar atorvastatina.
	Telaprevir.	
	Lopinavir + Ritonavir.	Utilizar con precaución la dosis más baja necesaria de atorvastatina.
	Darunavir + Ritonavir.	
	Fosamprenavir.	
	Fosamprenavir + Ritonavir.	
	Saquinavir + Ritonavir.	
	Nelfinavir.	
Fluvastatina.		No hay datos disponibles.
Lovastatina.	Inhibidores de proteasa del VIH.	Contraindicado.
	Boceprevir.	
	Telaprevir.	
Pitavastatina.	Atazanavir ± Ritonavir.	No hay limitaciones de dosis.
	Darunavir + Ritonavir.	
	Lopinavir + Ritonavir.	
Pravastatina.	Darunavir + Ritonavir.	No hay limitaciones de dosis.
	Lopinavir + Ritonavir.	
Rosuvastatina.	Atazanavir ± Ritonavir.	Límite de dosis 10 mg/día de Rosuvastatina.
	Lopinavir + Ritonavir.	
Simvastatina	Inhibidores de proteasa del VIH.	Contraindicado.
	Boceprevir.	
	Telaprevir.	

nas y por tanto aumentar el riesgo de miopatía. En la Tabla 6 aparecen las recomendaciones de la FDA<sup>65</sup>, en las que se contraindica la asociación de lovastatina y simvastatina con todos los inhibidores de la proteasa. Atorvastatina se puede utilizar conjuntamente con ritonavir, pero sin sobrepasar la dosis de 20 mg al día si se coadministra el ritonavir con saquinavir, fosamprenavir o darunavir. Sin embargo, está contraindicado el uso de atorvastatina, si el ritonavir se asocia con tripanavir. En todo caso la vigilancia de los pacientes tratados debe ser exhaustiva.

Aunque rosuvastatina no se metaboliza por el CYP 3A4, se ha observado un incremento de su con-

centración plasmática cuando se administra junto con ritonavir/lopinavir, la interacción puede deberse a la inhibición del transportador OATP-1B1 encargado de la captación hepática de rosuvastatina y otras estatinas, por parte de los inhibidores de la proteasa. La FDA recomienda no usar en este caso, dosis superiores a 10 mg/día de rosuvastatina<sup>65</sup>.

Para la fluvastatina aunque no se han descrito interacciones con los inhibidores de la proteasa, la FDA considera que no existen suficientes datos disponibles para recomendar su prescripción. En cambio la FDA indica que el uso conjunto de pitavastatina o pravastatina con los inhibidores de la proteasa no tiene limita-

ciones de dosis. En un estudio de farmacocinética en voluntarios sanos, se ha comprobado la ausencia de un efecto relevante de la combinación de pitavastatina con Lopinavir/Ritonavir sobre la exposición sistémica de dicha estatina<sup>66</sup>.

En estos pacientes conocer la concentración basal del C-LDL, la capacidad hipolipemiante de cada estatina y sus interacciones con el TARGA, va a permitir elegir la estrategia más adecuada para alcanzar el objetivo terapéutico en cada paciente. Lovastatina y simvastatina estarían contraindicadas; atorvastatina y rosuvastatina tienen limitaciones a su prescripción; mientras que pravastatina y pitavastatina no tiene limitación de dosis y pueden constituir una buena alternativa para este colectivo de pacientes, con la particularidad en favor de la pitavastatina de su mayor potencia hipocolesterolemia y por tanto la mayor facilidad para la consecución de los objetivos lipídicos.

Para el tratamiento de la infección por HIV también se emplean otros fármacos como los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleótidos (NNRTI) como delavirdina, efavirenz o nevirapina que pueden interactuar con la mayor parte de las estatinas. Rosuvastatina y Pitavastatina parecen los fármacos más seguros en pacientes tratados con NNRTI. Un NNRTI como zidovudina no presenta riesgo de interacción con las estatinas. Otras limitaciones a considerar en pacientes con VIH, es la contraindicación de la coadministración de elvitegravir (inhibidor de la integrasa) con lovastatina y simvastatina.

## CONCLUSIONES

La dislipemia es uno de los principales factores de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular y nuestras intervenciones terapéuticas deben dirigirse a tratar el riesgo cardiovascular y no exclusivamente el colesterol. La introducción de las estatinas como fármacos hipocolesterolemiantes en el tratamiento de las dislipemias, ha supuesto uno de los mayores avances en la prevención cardiovascular, y son numerosos los estudios de intervención que han demostrado los beneficios clínicos en la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular<sup>67, 68</sup>.

Resulta importante la evaluación global del riesgo cardiovascular de nuestros pacientes, para adecuar el tratamiento a los objetivos específicos del c-LDL para cada categoría de riesgo. En la elección final de un fármaco determinado y su dosificación, hay que considerar siempre los tratamientos concomitantes y la tolerancia, el estado clínico del paciente y sus pre-

ferencias, haciéndolo copartícipe de las opciones terapéuticas existentes como mejor forma de mejorar la adherencia, e intentando evitar siempre caer en la inercia clínica. Sin olvidar que las modificaciones del estilo de vida son la base sobre la que se sustenta la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

## CORRESPONDENCIA

Dr. Vicente Pascual Fuster

Email: pascual\_vic@gva.es

## REFERENCIAS

1. Baena-Díez JM, Félix FJ, Grau M, Cabrera de León A, Sanz H, Leal M, et al. Risk Factor Treatment and Control in Relation to Coronary Disease Risk in the Spanish Population of the DARIOS Study 2011. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64(9):766-73.
2. Plana N, Ibarretxe D, Cabré A, Ruiz E, Masana L. Prevalence of atherogenic dyslipidemia in Primary Care patients at moderate-very high risk of cardiovascular disease. *Cardiovascular risk perception.* *Clin Invest Arterioscler.* 2014; 26(6):274-84.
3. Pascual V, Ruiz E, Pintò X. Patient's care and management of dyslipidemia in type 2 diabetic patients in the clinical practice in Spain: The LIPEDIA study. *Clin Invest Arterioscler.* 2015; 27(2):45-56.
4. Banegas JR, Vegazo O, Serrano P, Luengo E, Mantilla T, Fernández R, et al. HISPALIPID Study Group Investigators. The gap between dyslipidemia control perceived by physicians and objective control patterns in Spain. *Atherosclerosis.* 2006; 188:420-4.
5. Murga N, Ruiz E, Pascual V. Patient's care and management of dyslipidemia at discharge after an acute coronary syndrome in the clinical practice in Spain: The SINCOPA study. *Clin Invest Arterioscler.* 2015; 27(6):272-9.
6. Diaz A, Murga N, Camafort-Babkowski M, Lopez JC, Ruiz E, Ruiz-Baena, et al. Therapeutic inertia in hypercholesterolaemia is associated with ischaemic events in primary care patients. A case-control study. *Int J Clin Pract.* 2014; 68(8):1001-9.
7. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM,

- et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis*. 2012; 223(1):1-68.
8. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011; 32:1769-818.
  9. SEMERGEN [Internet]. Madrid: SEMERGEN; 2015 [actualizado 2015; citado 4 Nov 2015]. Documento de consenso de Sociedades Médicas de la Comunidad Valenciana para el manejo clínico-práctico de la dislipemia; [aprox. 3 p.]. Disponible en: [http://www.semergencv.com/docs\\_2/dislipemia.pdf](http://www.semergencv.com/docs_2/dislipemia.pdf)
  10. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376:1670-81.
  11. Stein E. New statins and new doses of older statins. *Curr Atheroscler Rep*. 2001; 3:14-8.
  12. Alonso Karlezi RA, Mata Pariente N, Mata López P. Control de las hiperlipemias en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006; 6 Supl G:24-35.
  13. Alagona P Jr. Pitavastatin: Evidence for its place in treatment of hypercholesterolemia. *Core Evid*. 2010; 5:91-105.
  14. Pallares V, Pascual V, Godoy-Rocati. Dislipidemia y riesgo vascular. Una revisión basada en nuevas evidencias. *Semergen*. 2015 Nov-Dec; 41(8):435-45. Doi: 10.1016/j.semerg.2014.10.015
  15. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005; 352(14):1425-35.
  16. Yogo M, Sasaki M, Ayaori M, Kihara T, Sato H, Takiguchi S, et al. Intensive lipid lowering therapy with titrated rosuvastatin yields greater atherosclerotic aortic plaque regression: Serial magnetic resonance imaging observations from RAPID study. *Atherosclerosis*. 2014; 232: 31-9.
  17. Ros E. Inhibición de la absorción intestinal del colesterol: nueva diana terapéutica en la reducción de la colesterolemia. *Clin Invest Arterioscl*. 2003; 15 (6): 261-75.
  18. Ansell BJ. Rationale for combination therapy with statin drugs in the treatment of dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2005; 7: 29-33.
  19. Birjmohun RS, Hutten BA, Katelein JJP, Stroes ESG. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45:185-97.
  20. Barter P, Ginsberg HN. Effectiveness of Combined Statin Plus Omega-3 Fatty Acid Therapy for Mixed Dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2008; 102 (8): 1040-5.
  21. Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, Meijer L, Zock PL, Geleijnse JM, et al. The effect of plant sterols on serum triglyceride concentrations is dependent on baseline concentrations: a pooled analysis of 12 randomised controlled trials. *Eur J Nutr*. 2013; 52(1):153-60.
  22. Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, King TR, Palmisano J. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study. *Am Heart J*. 2005; 149:464-73.
  23. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F, et al. EXPLORER Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol*. 2007; 99:673-80.
  24. Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80:587-95.
  25. Kashani A, Sallam T, Bheemreddy S, Mann DL, Wang Y, Foody JM, et al. Review of side effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. *Am J Cardiol*. 2008; 101:1606-13.
  26. Gudzone KA, Monroe AK, Sharma R, Ranasinghe PD, Chelladurai Y, Robinson KA. Effectiveness of Combination Therapy With Statin and Another Lipid-Modifying Agent Compared With Intensified Statin Monotherapy: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2014; 160(7):468-76.

27. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015; 372(25):2387-97.
28. Masana L, Pedro-Botet J, Civeira F. IMPROVE-IT clinical implications. Should the “high-intensity cholesterol-lowering therapy” strategy replace the “high-intensity statin therapy”? *Atherosclerosis* 2015; 240(1):161-2.
29. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003; 348(5):383-93.
30. Nichols GA, Joshua-Gotlib S, Parasuraman S. Independent contribution of A1C, systolic blood pressure, and LDL cholesterol control to risk of cardiovascular disease hospitalizations in type 2 diabetes: An observational cohort study. *J Gen Intern Med.* 2013; 28:691-7.
31. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, Boccuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 2661-7.
32. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ, et al. The Care Investigators: Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation.* 1998; 98: 2513-9.
33. Keech A, Colquhoun D, Best J, Kirby A, Simes RJ, Hunt D, et al; LIPID Study Group. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial. *Diabetes Care.* 2003; 26(10):2713-21.
34. Nichols GA, Joshua-Gotlib S, Parasuraman S. Independent contribution of A1C, systolic blood pressure, and LDL cholesterol control to risk of cardiovascular disease hospitalizations in type 2 diabetes: an observational cohort study. *J Gen Intern Med.* 2013; 28(5):691-7.
35. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003; 361: 2005-16.
36. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 364: 685-96.
37. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008; 371:117-25.
38. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2011; 305(24):2556-64.
39. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet.* 2012 A; 380(9841):565-71.
40. Odawara M, Yamazaki T, Kishimoto J, Ito C, Noda M, Terauchi Y, et al. Effect of pitavastatin on the incidence of diabetes in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. 49th European Association for the Study of the Diabetes Annual Meeting; 2013 Sept. 23-27; Barcelona, Spain. Available from: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/3645>
41. Leiter LA, Betteridge DJ, Farnier M, Guyton JR, Lin J, Shah A, et al. Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/statin vs. statin monotherapy in patients with and without diabetes: an analysis of pooled data from 27 clinical trials. *Diabetes, Obesity Metabolism* 2011; 13:615-28.
42. Maron DJ, Hartigan PM, Neff DR, Weintraub WS, Boden WE; COURAGE Trial Investigators. Impact of Adding Ezetimibe to Statin to Achieve Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goal (from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation [COURAGE] Trial). *Am J Cardiol.* 2013; 111:1557-62.
43. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366(9500):1849-61.
44. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010; 362(17):1563-74.

45. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010; 363:692-4.
46. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J*. 2013; 34(17): 1279-91.
47. Hou W, Lv J, Perkovic V, Yang L, Zhao N, Jardine MJ, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2013; 34:1807-17.
48. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, et al; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy--a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res*. 2013; 72:35-44.
49. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter*. 2013; 3 Suppl: 259-305.
50. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al, SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011; 377:2181-92.
51. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012; 380(9841):581-90.
52. Minder CM, Blumenthal RS, Blaha MJ. Statins for primary prevention of cardiovascular disease: the benefits outweigh the risks. *Curr Opin Cardiol*. 2013; 28(5):554-60.
53. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, et al. Reduction in Mortality in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia Associated With Advances in Lipid-Lowering Therapy. *Circulation*. 2011; 124: 2202-7
54. Frishman W, Ricotta DN. Mipomersen: a safe and effective antisense therapy adjunct to statins in patients with hypercholesterolemia. *Cardiol Rev*. 2012; 20(2):90-5
55. Cuchel M1, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013; 381(9860):40-6.
56. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med*. 2015; 13:123.
57. European Medicines Agency. Praluent recommended for approval to lower cholesterol. Medicine to offer therapy for patients unable to control high cholesterol with currently available treatment [Internet]. London: EMA; 2015. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/07/news\\_detail\\_002377.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/07/news_detail_002377.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
58. European Medicines Agency. First-in-class treatment to lower cholesterol. Repatha to offer therapy for patients unable to control high cholesterol with currently available treatment [Internet]. London: EMA; 2015. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/05/news\\_detail\\_002336.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/05/news_detail_002336.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
59. 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*. 2015; 372(16):1489-99.
60. 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*. 2015; 372:1500-9.
61. The Risk and Prevention Study Collaborative Group. *N Engl J Med*. 2013; 368:1800-8
62. Rizos EC1, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012; 308(10):1024-33.
63. US Food and Drug Administration [Internet]. Silver Spring: FDA; 2015 [updated 2011 Dec 15; cited 2015 Nov 4]. FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury; [about 2 screens]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>
64. Shitara Y, Hirano M, Sato H, Sugiyama Y. Gemfibrozil and its glucuronide inhibit the organic anion transporting polypeptide 2 (OATP2/

- OATP1B1:SLC21A6)- mediated hepatic uptake and CYP2C8-mediated metabolism of cerivastatin: analysis of the mechanism of the clinically relevant drug-drug interaction between cerivastatin and gemfibrozil. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004; 311:228-36.
65. US Food and Drug Administration [Internet]. Silver Spring: FDA; 2015 [updated 2012 Feb 28; cited 2015 Nov 4]. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. [about 4 screens]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>.
66. Morgan RE, Campbell SE, Suehira K, Sponseller CA, Yu CY, Medlock MM. Effects of steady-state lopinavir-ritonavir on the pharmacokinetics of pitavastatin in healthy adult volunteers. *JAIDS* 2012; 60(1):158-64.
67. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, 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.* 2010; 376: 1670-81.
68. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, 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.* 2015; 385: 1397-405.