

Situación de la dislipemia en España

Las guías estadounidenses de dislipemia. Fortalezas y debilidades

Juan Pedro-Botet *, Juan J. Chillarón, David Benaiges y Juana A. Flores Le-Roux

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Palabras clave:

Colesterol
Enfermedad cardiovascular
Estatinas
Guías clínicas
Riesgo cardiovascular

Keywords:

Cholesterol
Cardiovascular disease
Statins
Clinical guidelines
Cardiovascular risk

RESUMEN

El *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* han formulado nuevas guías sobre cifras de colesterol y riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica que aportan un cambio en el paradigma del tratamiento de la hipercolesterolemia, al abandonar el objetivo terapéutico en colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y centrarse en los beneficios clínicos de las estatinas. Se exponen los aspectos fundamentales de esta guía y se destacan los puntos fuertes y los que se podría mejorar.

United States Guidelines on Dyslipidemia. Strengths and Weaknesses

ABSTRACT

The American College of Cardiology and the American Heart Association have produced new guidelines on cholesterol levels and the risk of atherosclerotic cardiovascular disease that represent a paradigm shift in the treatment of hypercholesterolemia because they abandon the use of the low-density lipoprotein cholesterol level as the therapeutic target and focus instead on the clinical benefits of statins. This article presents the key features of these guidelines and highlights both their strengths and areas open to improvement.

INTRODUCCIÓN

El *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* (AHA), en colaboración con el *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI), han publicado recientemente las tan esperadas guías 2013 del tratamiento del colesterol (de la hipercolesterolemia) para reducir el riesgo cardiovascular¹. El proceso se inició en 2008, cuando un grupo de expertos convocado por el NHLBI desarrolló unas preguntas clínicas consideradas fundamentales, interpretó la evidencia científica disponible y desarrolló unas recomendaciones sobre la base de dichas pruebas. En respuesta a un informe del *Institute of Medicine* de 2011², el consejo asesor del NHLBI recomendó generar una evidencia de alta calidad y asociarse con otros organismos profesionales para el desarrollo de las guías de práctica clínica³. El documento final da respuesta a las cuestiones específicas que el panel de expertos consideró más relevantes, y no debe entenderse como una revisión exhaustiva del diagnóstico, tratamiento y control de las dislipemias. Por lo tanto, difiere de las recomendaciones previas del *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII)⁴, que abarcaban el diagnóstico, manejo y tratamiento del perfil lipídico. En definitiva, las actuales guías de la ACC/AHA responden con mayor detalle a las tres siguientes preguntas clínicas formuladas por el panel de expertos:

1. ¿Qué evidencia hay para los objetivos terapéuticos del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y el colesterol unido a lipoproteínas no de alta densidad (cNo-HDL) en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA)?

2. ¿Qué evidencia hay para los objetivos terapéuticos de cLDL y cNo-HDL en la prevención primaria de la ECVA?

3. Para la prevención primaria y secundaria, ¿qué impacto en las concentraciones de lípidos, eficacia y seguridad tienen los fármacos hipolipemiantes utilizados para el tratamiento de los lípidos en general y de subgrupos seleccionados?

Por otra parte, la mayoría de las guías de práctica clínica enfatizan el uso de las estatinas como fármaco de primera línea debido a que los otros agentes hipolipemiantes no han mejorado los resultados cardiovasculares conseguidos con las estatinas en monoterapia. Estas guías, por lo tanto, se alejan del enfoque centrado en la consecución del objetivo terapéutico de colesterol hacia un enfoque basado en la dosis y el tipo de estatina.

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

Estas guías, diseñadas para aplicarlas a adultos mayores de 21 años, identifican cuatro grupos prioritarios de pacientes que pueden obtener el mayor beneficio de la terapia con estatinas (tabla 1):

1. Los pacientes con ECVA clínicamente establecida, incluidos la enfermedad cardíaca coronaria (ECC), el ictus isquémico y la enfermedad arterial periférica de origen aterosclerótico. Estos pacientes deben recibir tratamiento con estatinas de alta intensidad o de inten-

*Autor para correspondencia: Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Pg. Marítim 25-29, 08003 Barcelona, España.

Correo electrónico: 86620@parcdesalutmar.cat (J. Pedro-Botet).

Abreviaturas

ACC: American College of Cardiology
 AHA: American Heart Association
 cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
 ECC: enfermedad cardiaca coronaria
 ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica
 NCEP-ATPIII: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III
 NHLBI: National Heart, Lung, and Blood Institute

Tabla 1

Pacientes que se benefician del tratamiento con estatinas

Pacientes	Subgrupo	Estatina
Enfermedad cardiovascular	≤ 75 años	Alta potencia
	> 75 años	Moderada potencia
cLDL ≥ 190 mg/dl		Alta potencia
40-75 años DM1 o DM2	RCV ≥ 7,5%	Alta potencia
	RCV < 7,5%	Moderada potencia
40-75 años y RCV ≥ 7,5%		Moderada/alta potencia

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; RCV: riesgo cardiovascular.

Enfermedad moderada en el caso de los mayores de 75 años o los que no toleran el tratamiento con estatinas de alta intensidad.

2. Los individuos con elevación de cLDL ≥ 190 mg/dl, que probablemente están afectados de hipercolesterolemia familiar. Estos pacientes deben recibir tratamiento con estatinas de alta intensidad.

3. Las personas de 40 a 75 años de edad con diabetes mellitus (tipo 1 o 2) y concentraciones de cLDL entre 70 y 189 mg/dl. Estos pacientes deben recibir tratamiento con estatinas de intensidad moderada o de alta intensidad si su riesgo cardiovascular a 10 años es ≥ 7,5%.

4. Las personas sin diabetes mellitus o ECVA, de 40 a 75 años de edad con un riesgo cardiovascular estimado a 10 años ≥ 7,5%. Estos pacientes deben recibir terapia con estatinas de moderada/alta intensidad.

La guía también identifica varios grupos de pacientes con cLDL < 190 mg/dl, en los que la presencia de factores adicionales, entre los que cabe citar posibles interacciones fármaco-fármaco, las preferencias del paciente y la presencia o antecedentes de efectos adversos de las estatinas, puede modular la toma de decisiones clínicas. Aquí se incluye a los pacientes con cLDL ≥ 160 mg/dl o con dislipemias genéticas diferentes de la hipercolesterolemia familiar, antecedentes familiares de ECVA prematura (inicio a edad < 55 años en un familiar de primer grado varón o < 65 años en una familiar de primer grado), proteína C reactiva ultrasensible > 2 mg/l, una puntuación de calcio coronario ≥ 300 UA o percentil ≥ 75 según edad, sexo y origen étnico, un índice tobillo-brazo < 0,9 o elevado riesgo cardiovascular a lo largo de la vida.

En conclusión, esta guía tiene como objetivo simplificar el control de la colesterolemia identificando subgrupos específicos de pacientes que se beneficiarían de la terapia con estatinas (ECVA, cLDL ≥ 190 mg/dl o antecedentes de diabetes mellitus tipo 1 o 2), y recomienda para el resto de la población la estimación del riesgo cardiovascular mediante una nueva calculadora, como se comenta más adelante.

PUNTOS FUERTES

Prioridad a la terapia con estatinas

Durante la década transcurrida desde la publicación del NCEP-ATPIII⁴, se ha ampliado aún más la extraordinaria cantidad de infor-

mación científica que avala la eficacia clínica de las estatinas^{5,6}, y es el grupo farmacológico mejor validado para reducir la morbimortalidad cardiovascular, con un excelente perfil de seguridad^{1,7}. Además, la guía ACC/AHA aporta una clasificación de diferentes estatinas y dosis en función de su potencia (tabla 2), lo que facilita la elección del tipo de estatina y su posología. Es presumible que la priorización de las estatinas comporte una infrutilización de los otros hipolipemiantes, especialmente para pacientes en tratamiento que aún no han alcanzado la dosis máxima tolerada de estatina.

Dado que el documento de la ACC/AHA es estatino-céntrico, efectúa amplias recomendaciones generales de uso, abordando de manera exhaustiva el perfil de seguridad y proporcionando información práctica sobre la aparición de los efectos secundarios.

Tabla 2

Clasificación del tipo y dosis de estatinas según su potencia en la reducción del cLDL

Alta potencia, ↓↓↓ cLDL ≥ 50%	Moderada potencia, ↓↓ cLDL 30- < 50%	Baja potencia, ↓ cLDL < 30%
Atorvastatina 40-80 mg	Atorvastatina 10-20* mg	Simvastatina 10 mg*
Rosuvastatina 20-40* mg	Rosuvastatina 5*-10 mg	Pravastatina 10-20 mg
	Simvastatina 20-40 mg	Lovastatina 20 mg
	Pravastatina 40-80* mg	Fluvastatina 20-40 mg*
	Lovastatina 40 mg	Pitavastatina 1 mg*
	Fluvastatina XL 80 mg*	
	Fluvastatina 40 mg (x2)	
	Pitavastatina 2-4 mg*	

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

*Sin evidencia clínica en estudios clínicos aleatorizados.

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica ampliada

La enfermedad cerebrovascular isquémica y la ECC comparten factores de riesgo y el proceso aterosclerótico subyacente. Ha quedado ampliamente demostrado que las intervenciones hipolipemiantes reducen los episodios clínicos relacionados con ECVA, no solo la cardiopatía isquémica. Por lo tanto, el abordaje de este concepto más amplio, la enfermedad aterosclerótica, está justificado y es más eficiente. A pesar de las complejidades inherentes a este paradigma, ampliar el marco de la ECC a la ECVA es un cambio importante y bienvenido⁸.

Énfasis en el riesgo cardiovascular absoluto

La ACC/AHA subraya el cálculo del riesgo absoluto en la asignación del tratamiento farmacológico y recomienda la terapia con estatinas de alta/moderada intensidad para los grupos con alto riesgo absoluto, incluidos los pacientes con ECVA, los de 40-75 años con diabetes mellitus y aquellos con cLDL ≥ 190 mg/dl. La guía prioriza estos tres grupos sobre la base de la evidencia de los ensayos clínicos controlados.

Para pacientes de 40-75 años no incluidos en ninguno de estos grupos que presentan concentración de cLDL entre 70 y 189 mg/dl, se recomienda el cálculo de riesgo cardiovascular a 10 años sobre la base de los factores de riesgo tradicionales utilizando las nuevas tablas basadas en el *Pooled Cohort Equations*⁹ y desarrolladas por el grupo *Risk Assessment Work* con datos de estudios previos. Las tablas de riesgo cardiovascular de la ACC/AHA¹ difieren de las del NCEP-ATPIII⁴ en varios aspectos. En primer lugar, la calculadora de riesgo es específica para sexo y etnia, a diferencia de la anterior. Más importante es el hecho de que los estimados incluyen resultados de la enfermedad cardiovascular global (infarto de miocardio no fatal, muerte coronaria y accidente cerebrovascular mortal y no mortal), mientras que la calculadora de riesgo del NCEP-ATPIII estima solo muerte coronaria e

infarto de miocardio no mortal. Por otra parte, hay cierta preocupación y debate por la sobrestimación del riesgo con estas ecuaciones, sobre todo en prevención primaria¹⁰⁻¹⁴, por lo que son necesarios estudios de validación.

No sería justo dejar de mencionar que las calculadoras/tablas de riesgo no obligan a la prescripción farmacológica, sino que son el punto de partida para la toma de decisiones entre el paciente y el médico acerca del riesgo vascular. Esto puede comportar que se realicen pruebas complementarias adicionales para mejorar la estimación del riesgo absoluto.

¿QUÉ SE PODRÍA MEJORAR?

No eliminar los objetivos lipídicos: redefinirlos

Casi todos los estudios de intervención con estatinas han utilizado una dosis fija, sin titulación, para alcanzar un objetivo específico en cLDL o cNo-HDL. Por otra parte, ningún ensayo clínico aleatorizado ha evaluado el papel de la titulación de las estatinas en grupos de tratamiento para alcanzar una concentración de cLDL o cNo-HDL predeterminada o comparado los beneficios de la consecución de dos objetivos terapéuticos diferentes en cLDL. Por dicho motivo, la guía de ACC/AHA¹ no hace ninguna recomendación a favor o en contra de objetivos terapéuticos específicos en cLDL o cNo-HDL para la prevención primaria o secundaria de la ECVA.

Es cierto que no ha habido un estudio clínico aleatorizado definitivo sobre la adición de un segundo agente hipolipemiente para pacientes de prevención secundaria con colesterol aterogénico residualmente elevado. Sin embargo, podríamos citar estudios como el COURAGE¹⁵, en el que, a pesar de que el objetivo principal no estaba relacionado con la consecución del objetivo lipídico, las estatinas y otros hipolipemientes se titularon para alcanzar un objetivo de cLDL de 60-85 mg/dl.

Diferentes líneas de evidencia respaldan el objetivo terapéutico en cLDL que se utiliza en el estudio COURAGE¹⁵. En primer lugar, las concentraciones de cLDL en esa franja parecen ser evolutiva o biológicamente normales¹⁶. En segundo lugar, las personas con valores de cLDL bajos de causa genética están fuertemente protegidas contra la ECVA. En tercer lugar, los estudios observacionales y de intervención han mostrado una constante relación lineal entre la concentración de cLDL y el riesgo cardiovascular, de forma que a menor cLDL, menor riesgo¹⁶. En cuarto lugar, las poblaciones tratadas con el fin de alcanzar cifras de cLDL bajas en los ensayos eran más propensas a la estabilización o regresión de la aterosclerosis. En quinto lugar, el beneficio de la terapia con estatinas está ligado no solo al riesgo cardiovascular absoluto, sino también a la reducción absoluta de las concentraciones de cLDL, de forma que por cada 39 mg/dl (1 mmol/l) de reducción en cLDL, la incidencia de ECVA disminuye aproximadamente una quinta parte⁵. Por último, los subgrupos de pacientes que han alcanzado las concentraciones más bajas de cLDL han mostrado los mejores resultados clínicos, sin ningún aumento significativo en los principales efectos adversos¹⁷. Dado el papel crucial que desempeña el cLDL tanto en el inicio como en la progresión y complicación de la placa de ateroma, abandonar los objetivos terapéuticos en cLDL puede interpretarse como un «menosprecio» a la teoría lipídica de la aterosclerosis¹⁸.

Por lo tanto, «el tratamiento del riesgo cardiovascular» y «el tratamiento de los lípidos» no son mutuamente excluyentes, sino complementarios. El riesgo absoluto coloca a los lípidos en su contexto y puede orientar la toma de decisiones clínicas sopesando los beneficios y los perjuicios. Por su parte, los objetivos lipídicos son un marcador para la adecuación del tratamiento hipolipemiente. No solo ayudan a asegurar la adherencia al estilo de vida cardiosaludable y el tratamiento farmacológico, sino también a guiar la terapia para los pacientes de alto riesgo cuando ya se han agotado estos tratamientos.

Es interesante apuntar que Scott M. Grundy, director del ATPIII, escribió en 2004: «Debido al éxito de los ensayos con estatinas, algunos investigadores han propuesto que las guías pueden simplificarse recomendando que los pacientes de alto riesgo sean tratados con las dosis de estatinas utilizadas en los ensayos clínicos. Esta propuesta representa una simplificación excesiva que conducirá al tratamiento insuficiente de muchos pacientes. Dicha postura no tiene en cuenta la sólida base de datos que apoya la relación lineal entre concentración de cLDL y riesgo de ECC»¹⁹.

Mejorar la orientación sobre la evaluación de colesterol

La guía de ACC/AHA¹ no incluye el término «evaluación» en su título, a diferencia del NCEP-ATPIII⁴. Sin embargo, desde entonces disponemos de nuevas evidencias en la evaluación del colesterol y su metabolismo. Aunque en la evaluación del riesgo vascular la guía examina esta información en cierta medida, la evaluación del colesterol no es puramente una cuestión de evaluación del riesgo vascular. Por dicho motivo, consideramos que la guía de ACC/AHA debería introducir los nuevos conocimientos sobre la evaluación del perfil lipídico y tomar un papel de liderazgo en la orientación de los médicos, no solo en lo referente al cLDL, sino también el cNo-HDL, la apolipoproteína B y el tamaño de las partículas de LDL.

Al abandonar los objetivos terapéuticos, la guía de ACC/AHA solo recomienda la determinación de la concentración de cLDL antes del inicio del tratamiento farmacológico y a los 3 meses, para valorar si el grado de reducción es acorde con la potencia de la estatina utilizada. En este punto se debe resaltar que la medición de las concentraciones de cLDL proporciona indicadores acerca de la adherencia del paciente y la respuesta individual a una dosis de estatinas determinada, que es un paradigma en el que el binomio médico-paciente se ha sentido cómodo, y finalmente deja la puerta abierta para la terapia de combinación, útil para pacientes con aterosclerosis agresiva o que no toleran las estatinas.

Ampliar el concepto de edad

La guía de ACC/AHA enfatiza la edad cronológica en la toma de decisiones terapéuticas. Así, por ejemplo, recomienda explícitamente la terapia con estatinas solo para pacientes de 40-75 años. Esta misma franja etaria también implica a quién se determina el cálculo del riesgo cardiovascular a 10 años. La edad domina la calculadora de riesgo, y el umbral de riesgo del 7,5% fue superado por casi todos los varones en la séptima década y casi todas las mujeres de 70 años a pesar de un perfil óptimo de factores de riesgo.

Sin embargo, las personas envejecen de manera diferente. Sostenemos que un concepto más amplio de edad podría facilitar las decisiones de tratamiento. La edad del corazón y la edad vascular podrían ayudar a los pacientes a comprender mejor cómo el riesgo se compara con su edad cronológica. Por otra parte, el concepto de edad fisiológica podría utilizarse para evaluar las comorbilidades de los pacientes, lo que podría afectar a los beneficios netos de la intervención. El metanálisis del *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration*⁵, que incluyó 1.872 episodios de pacientes mayores de 75 años, no constató heterogeneidad del efecto del tratamiento según la edad. En otro metanálisis²⁰ con 24.674 pacientes, con una media de edad de 73,0 ± 2,9 años, sin ECVA al inicio del estudio y 3,5 ± 1,5 años de seguimiento, se objetivó una reducción significativa en los resultados cardiovasculares por el tratamiento con estatinas.

Por otra parte, una puntuación de riesgo dominada por la edad cronológica favorece el tratamiento tardío, hecho que dificulta la prevención precoz de la aterosclerosis. Hay que tener en cuenta que, una vez que la aterosclerosis ha progresado a etapas más avanzadas, puede existir un grado asociado de riesgo no modificable. Llama la atención que la reducción del riesgo relativo asociado a cLDL genéti-

camente bajo es mayor que con el tratamiento farmacológico en etapas avanzadas de la enfermedad²¹.

Ampliar la evidencia disponible: inclusión de más niveles de evidencia

La medicina basada en la evidencia es, según Sackett et al²², «el uso consciente, explícito y juicioso de la mejor evidencia disponible para la toma de decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales». La guía de ACC/AHA incorpora exclusivamente los datos de ensayos clínicos aleatorizados, metanálisis y revisiones sistemáticas publicados hasta 2011. El término «no hay pruebas» puede ser una afirmación peligrosa²³, sobre todo cuando no se ha considerado toda la mejor evidencia actual. Tal y como comenta la Sociedad Española de Arteriosclerosis en su carta de no adhesión a la guía de ACC/AHA, hay que recordar que no toda la evidencia científica proviene de estudios clínicos aleatorizados y que difícilmente seremos capaces de tener una evidencia sólida para muchos pacientes excluidos de los ensayos²⁴.

Es importante recordar que las guías son simplemente el marco para orientar a los médicos en la toma de decisiones clínicas de los pacientes con riesgo cardiovascular. La restricción *a priori* de determinadas fuentes del conocimiento científico en este marco de actuación podría dejar a médicos de atención primaria sin recomendaciones concretas en situaciones clínicas no infrecuentes como, a título de ejemplo, un paciente con respuesta a las estatinas inesperadamente escasa.

La ACC y la AHA están planeando documentos adicionales y actualizaciones relacionadas con el tratamiento del colesterol. De cara al futuro, se espera que el panel de expertos amplíe su definición de «evidencia» para incluir los estudios poblacionales en la formulación de las guías posteriores.

CONCLUSIONES

En las líneas precedentes se han puesto de relieve los aspectos fundamentales de la guía de ACC/AHA, destacando los puntos fuertes y los que se podría mejorar. Debido a que la guía no se difundió antes de su publicación para recibir los comentarios críticos de la comunidad científica, esperamos haber contribuido a un debate cuidadoso sobre su contenido y haber creado el impulso necesario para que este prosiga con pacientes, profesionales de la salud, científicos y responsables de los sistemas sanitarios.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

Nota: Durante el proceso editorial del presente artículo, se presentó en el congreso de la AHA 2014 el estudio IMPROVE-IT. Los resultados confirman que la asociación de ezetimiba a una estatina ofrece un descenso adicional de cLDL que se acompaña de una disminución significativa de episodios coronarios y cerebrovasculares isquémicos en los pacientes con un síndrome coronario agudo, con un excelente perfil de seguridad. Concomitantemente, dicho estudio demuestra que el beneficio asociado al descenso de cLDL es continuo y se mantiene al menos hasta los 53 mg/dl, y que, por lo tanto, bajas concentraciones de cLDL (< 50 mg/dl) se han mostrado seguras a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Lloyd-Jones DM, et al. 2013 ACC/AHA guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2889-934.
2. Institute of Medicine. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington: National Academies Press; 2011.
3. Gibbons GH, Shurin SB, Mensah GA, Lauer MS. Refocusing the agenda on cardiovascular guidelines: an announcement from the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1396-8.
4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
5. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al; for the Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670-81.
6. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al; for the Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380:581-90.
7. Martin SS, Metkus TS, Horne A, Blaha MJ, Hasan R, Campbell CY, et al. Waiting for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel IV guidelines, and in the meantime, some challenges and recommendations. *Am J Cardiol.* 2012;110:307-13.
8. Lackland DT, Elkind MS, D'Agostino R Sr, Dhamoon MS, Goff DC Jr, Higashida RT, et al. Inclusion of stroke in cardiovascular risk prediction instruments: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2012;43:1998-2027.
9. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2935-59.
10. Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 2013;382:1762-5.
11. Lloyd-Jones DM, Goff D, Stone NJ. Statins, risk assessment, and the new American prevention guidelines. *Lancet.* 2014;383:600-2.
12. McCormack J, Banh HL, Allan GM. Refining the American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet.* 2014;383:598-9.
13. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB Sr, Williams K, Neely B, Sniderman AD, et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *N Engl J Med.* 2014;370:1422-31.
14. Ray KK, Kastelein JJ, Matthijs Boekholdt S, Nicholls SJ, Khaw KT, Ballantyne CM, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J.* 2014;35:960-8.
15. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:1503-16.
16. O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2142-6.
17. Martin SS, Blumenthal RS, Miller M. LDL cholesterol: the lower the better. *Med Clin North Am.* 2012;96:13-26.
18. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-95.
19. Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation.* 2004;110:227-39.
20. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:2090-9.
21. Steinberg D, Grundy SM. The case for treating hypercholesterolemia at an earlier age: moving toward consensus. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2640-2.
22. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 1996;312:71-2.
23. Braithwaite RS. A piece of my mind. EBM's six dangerous words. *JAMA.* 2013;310:2149-50.
24. Civeira F, Ascaso J, Masana L. Should we forget about low-density lipoprotein cholesterol? *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1228-9.