

Aplicación práctica de las nuevas guías europeas sobre dislipemia desde el punto de vista del cardiólogo

Tratamiento de las dislipemias en situaciones especiales

Iñaki Lekuona Goya* y Miren Morillas Bueno

Servicio de Cardiología, Hospital Galdakao-Usansolo, Servicio Vasco de Salud-Osakidetza, Galdakao, Vizcaya, España

Palabras clave:

Dislipemia familiar
Comorbilidad
Diabetes mellitus
Síndrome metabólico
Enfermedad renal crónica
Ictus
Síndrome coronario agudo

RESUMEN

Se podría definir la comorbilidad como el conjunto de enfermedades de un determinado paciente no relacionadas con el diagnóstico principal que tienen implicaciones trascendentes en la mortalidad, los resultados clínicos, la proporción de complicaciones, la clase funcional, las estancias hospitalarias y la intensidad del tratamiento. La comorbilidad es habitual en los pacientes dislipémicos y, como en otros, ocasiona modificaciones en la atención que reciben. En este sentido, es deseable que el cardiólogo conozca las indicaciones de tratamiento y los objetivos en las diferentes situaciones clínicas en que un paciente dislipémico puede presentarse, no solo en función de su riesgo total, sino de otras condiciones como la diabetes mellitus y el síndrome metabólico o la enfermedad renal crónica, o en situaciones concretas comunes como el síndrome coronario agudo, la insuficiencia cardiaca, el trasplante, las enfermedades autoinmunitarias o las infecciosas como el virus de la inmunodeficiencia humana. Es también importante conocer los aspectos más relevantes de las dislipemias familiares más comunes, por el elevado riesgo cardiovascular que comportan y por las evidencias que señalan que el diagnóstico y el tratamiento precoz cambian muy significativamente el pronóstico.

Treatment of Dyslipidemia in Specific Clinical Contexts

ABSTRACT

Comorbidity can be defined as the occurrence in a particular patient of a number of diseases that are not related to the principal diagnosis and which have substantial implications for the risk of death, clinical outcomes, the development of complications, functional class, the period of hospitalization and treatment intensity. Comorbidity is frequently present in patients with dyslipidemia and, as with other patients, it leads to alterations in the care received. It is important that the cardiologist is aware of both the indications for treatment and treatment objectives in the different clinical contexts in which dyslipidemic patients can present, not only with respect to the patient's overall risk but also with regard to the presence of other conditions, such as diabetes, metabolic syndrome or chronic kidney disease, and in commonly encountered specific clinical situations involving, for example, acute coronary syndrome, heart failure, transplantation, autoimmune disease or infectious disease, such as human immunodeficiency virus infection. It is also important to have an understanding of the principle characteristics of the more common forms of familial hyperlipidemia because they are associated with a high cardiovascular risk and because the evidence indicates that early diagnosis and treatment can have a substantial effect on prognosis.

Keywords:

Familial dyslipidemia
Comorbidity
Diabetes mellitus
Metabolic syndrome
Chronic kidney disease
Stroke
Acute coronary syndrome

DISLIPEMIAS FAMILIARES

Las dislipemias familiares se caracterizan por elevaciones importantes de los lípidos plasmáticos y tienen estrecha relación con la enfermedad cardiovascular. Es muy frecuente encontrar concentraciones elevadas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y triglicéridos (TG) o valores bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en varios miembros de una misma familia. Se recomienda confirmar el diagnóstico mediante criterios

clínicos y estudios genéticos. Es importante llevar a cabo una evaluación inicial mediante técnicas de imagen para detectar precozmente una posible aterosclerosis. Las dislipemias más aterogénicas se exponen a continuación.

Hipercolesterolemia familiar

Para el diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar se recomienda emplear los criterios MedPed¹ (tabla 1) (Organización Mun-

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Galdakao-Usansolo, B.º Labeaga s/n, Galdakao, Vizcaya, España.
Correo electrónico: inaki.lekuonagoya@osakidetza.net (I. Lekuona).

Abreviaturas

cHDL colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
 cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
 ERC: enfermedad renal crónica
 IC: insuficiencia cardíaca
 SCA: síndrome coronario agudo
 TG: triglicéridos

dial de la Salud) utilizados por la Fundación Hipercolesterolemia Familiar. También se puede utilizar los criterios holandeses² o los del Registro Simon Broome³.

Existen dos tipos de hipercolesterolemia familiar, la heterocigota y la homocigota. La primera afecta a 1/500 europeos. Se encuentran cifras muy elevadas de cLDL, del orden de 200-400 mg/dl. La mayoría se debe a una mutación del receptor de LDL. En ocasiones se deben a mutaciones de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9) y de apolipoproteína B (apoB). Las concentraciones de TG suelen ser normales o algo elevadas en adultos obesos. El riesgo cardiovascular que comporta esta enfermedad puede reducirse sustancialmente con el tratamiento hipolipemiente temprano. La mayoría de las personas que padecen la enfermedad presentarán una afección coronaria sintomática antes de los 60 años y la mitad de los varones y una sexta parte de las mujeres habrán fallecido antes de esta edad. Los pacientes tratados adecuadamente antes de que sufran enfermedad coronaria tienen normal la expectativa de vida.

El tratamiento consiste no solo en unos hábitos de vida saludables, con especial hincapié en la dieta, evitar el tabaco y la toma de fármacos hipolipemiantes, sino también en el acceso a exploraciones que puedan detectar una enfermedad aterosclerótica subclínica. Generalmente se debe tratar a los pacientes en unidades de lípidos. Se utilizan estatinas a altas dosis (I/C) combinadas con inhibidores de la absorción del colesterol o resinas para alcanzar cifras de cLDL < 100 mg/dl (IIa/C), y en los pacientes de mayor riesgo, cifras < 70 mg/dl, que a veces no son fáciles de alcanzar.

Las guías de práctica clínica recomiendan que se sospeche clínicamente la enfermedad cuando produce manifestaciones de enfermedad cardiovascular prematura en varones menores de 50 años y mujeres menores de 60 o sujetos con familiares afectados jóvenes o

con historia familiar de hipercolesterolemia. Se recomienda confirmar el diagnóstico mediante análisis del ADN. Asimismo se recomienda el estudio familiar; sobre todo se debe diagnosticar lo antes posible a los hijos de padres con esta alteración, y se debe educarlos en los hábitos cardiosaludables y ofrecerles tratamiento farmacológico al final de la niñez o al comienzo de la adolescencia.

La forma homocigota es muy rara pero extremadamente grave, ya que si no se trata, lleva a muerte o infarto en la adolescencia o la juventud. Los fármacos más utilizados son las estatinas a altas dosis en combinación con otros fármacos. En ocasiones se precisa aféresis de cLDL o inhibidores de la proteína de transferencia de TG microsomaes o fármacos «antisense apoB».

Hiperlipemia familiar combinada

Suele aparecer después de los 20 años y cursa con elevaciones variables del colesterol total (250-350 mg/dl) y los TG (150-500 mg/dl); tiene fenotipo cambiante en el tiempo tanto en el paciente como en los familiares de primer grado (el 50% afectados). Es habitual que se asocie a sobrepeso, hipertransaminasemia por esteatosis hepática, hiperglucemia, hiperuricemia y cHDL bajo; con frecuencia cumple los criterios de síndrome metabólico. Los xantomas, xantelasmas y el arco corneal son raros. Es típica la elevación de la apoB (por encima de 130 mg/dl), lo que la diferencia de la hipertrigliceridemia familiar, aunque este punto de corte para el diagnóstico no está universalmente aceptado.

Disbetalipoproteinemia

Tiene un fenotipo ApoE₂/E₂, pero para su expresión clínica es preciso que coexista otro proceso (diabetes mellitus [DM], hipotirodismo, obesidad, alcoholismo u otra dislipemia). Tiene gran variabilidad analítica con la dieta y presenta elevaciones paralelas de colesterol total (300-500 mg/dl) y TG (300-800 mg/dl). La clave diagnóstica es la relación colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL)/TG totales aumentada (> 0,28 mg/dl). Suele aparecer después de los 20 años sin que haya historia familiar. Son frecuentes los xantomas y son patognomónicos los palmares estriados y los xantelasmas.

En la tabla 2 se consignan las enfermedades genéticas del metabolismo de las lipoproteínas.

SÍNDROME METABÓLICO Y DIABETES MELLITUS

El término síndrome metabólico hace referencia a la agrupación de varios factores de riesgo cardiovascular: obesidad central, aumento de TG, bajas concentraciones de cHDL, intolerancia a la glucosa e hipertensión. Esta constelación de factores de riesgo agrupados identifica⁴ a unos pacientes cuyo riesgo de enfermedad cardiovascular se duplica y el de muerte se multiplica por 1,5. Desde el punto de vista práctico, una combinación del perímetro de la cintura y la elevación de TG sirve de una forma sencilla y barata para discriminar a este tipo de pacientes.

La DM es por sí misma un factor independiente de enfermedad cardiovascular, en especial en mujeres. La hipertensión, la dislipemia y la obesidad son comunes en la DM2. Por lo tanto, los pacientes diabéticos que reúnen criterios de síndrome metabólico tienen peor pronóstico⁵.

La DM agrava especialmente el pronóstico de los pacientes con síndrome coronario y obliga a utilizar tratamientos más agresivos⁶. Las alteraciones lipídicas son comunes y se caracterizan por cifras de TG altas, cifras de cHDL bajas o ambas, que aparecen en el 50% de los afectados. El incremento de las VLDL genera un perfil aterogénico con partículas LDL pequeñas y densas y partículas HDL pequeñas y densas⁷. Todas estas alteraciones no se dan de manera aislada y constituyen lo que se denomina la tríada aterogénica, que también se caracteriza por el incremento de apoB. Los valores de cLDL suelen ser

Tabla 1

Criterios diagnósticos de hipercolesterolemia familiar heterocigota (MedPed/OMS)¹

	Criterio	Puntuación
Historia familiar	Familiar de primer grado con EC prematura y/o familiar de primer grado con cLDL > p95	1
	Familiar de primer grado con xantoma tendinoso y/o < 18 años con cLDL > 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
cLDL (mg/dl)	> 330	8
	250-329	5
	190-249	3
	155-189	1

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EC: enfermedad coronaria; EVP: enfermedad vascular periférica.

Diagnóstico: definitivo, > 8; probable, 6-8; posible, 3-5, no diagnóstico, < 3.

Tabla 2
Enfermedades genéticas del metabolismo de las lipoproteínas

Alteración	Prevalencia	Gen	Efecto en Lp	Diagnóstico
HFC	1/100-200	USF1 + genes modificados	↑ LDL, ↑ VLDL, ↑ apoB	apoB > 120 mg/dl, TG > 133 mg/dl
HFHe	1/500	LDLR, PCSK9, ApoB	↑ LDL	Criterios MedPed
HFHo	1/10 ⁶	LDLR	↑↑ LDL	Ambos padres HFHe
DBL familiar	1/5.000	apoE	↑↑ IDL, ↑ quilomicrones remanentes	
DF LPL	1/10 ⁶	LPL, apoC2	↑↑ quilomicrones, ↑ VLDL	
Enfermedad de Tangier	1/10 ⁶	ABCI	↓↓ HDL	
Deficiencia familiar LCAT	1/10 ⁶	LCAT	↓ HDL	

DBL: disbetalipoproteinemia familiar; DF LPL: déficit familiar de lipoproteinlipasa; HFC: hiperlipemia familiar combinada; HFHe: hiperlipemia familiar heterocigota; HFHo: hiperlipemia familiar homocigota; LCAT: lecitincolesterol aciltransferasa; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina 9; USF: *upstream transcription factor 1*.

normales o ligeramente elevados. Este perfil lipídico antecede en varios años a la aparición de la DM y es común en individuos con obesidad central y síndrome metabólico.

Tratamiento

Se recomiendan cambios terapéuticos en el estilo de vida a todos los sujetos con DM o síndrome metabólico. La dieta debe prescribirse según las necesidades individuales. Si no se alcanzan los objetivos lipídicos con dosis máximas de estatinas, se debe utilizar combinaciones de fármacos, aunque las evidencias con tratamiento combinado son escasas. Los pacientes menores de 40 años y con DM de corta evolución, sin otros factores de riesgo ni complicaciones y con cLDL < 100 mg/dl, no precisan tratamiento farmacológico.

Para todos los pacientes con DM1 y en presencia de microalbuminuria y enfermedad renal, la disminución de al menos un 30% del cLDL es obligatoria y se debe utilizar estatinas o tratamiento combinado, independientemente de la concentración de cLDL (I/C).

Para pacientes con DM y enfermedad cardiovascular o enfermedad renal crónica mayores de 40 años o con uno o más factores de riesgo cardiovascular o lesión de órgano diana, se recomienda el umbral cLDL < 70 mg/dl, y como objetivos secundarios, colesterol no-HDL < 100 mg/dl y apoB < 80 mg/dl (I/B)⁸.

Para todos los diabéticos, como objetivo primario, el cLDL debe ser < 100 mg/dl, y como objetivo secundario, colesterol no-HDL < 130 mg/dl y apoB < 100 mg/dl (I/B)⁹.

En la tabla 3 se consignan las recomendaciones actuales de tratamiento de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis¹⁰.

SÍNDROME CORONARIO AGUDO Y REVASCULARIZACIÓN PERCUTÁNEA

Los pacientes con un síndrome coronario agudo (SCA) tienen alto riesgo de sufrir eventos cardiovasculares sucesivos. El manejo de los lípidos debe realizarse en la estrategia del manejo del riesgo total, que incluye la adaptación a estilos de vida saludables, el manejo adecuado de los factores de riesgo cardiovascular y la utilización de fármacos basada en la evidencia e, idealmente, programas de rehabilitación cardíaca. Los resultados de ensayos específicos¹¹⁻¹³ y metaanálisis apoyan la utilización precoz e intensiva de estatinas. Se debe utilizar dosis altas durante los primeros días de la hospitalización por SCA. Si se conoce la concentración de cLDL, las dosis de estatina deben ser capaces de llevar el cLDL a cifras < 70 mg/dl. Se debe utilizar dosis menores en pacientes con riesgo alto de efectos secundarios (ancianos, con enfermedad hepática, insuficiencia renal o en caso de interacciones con fármacos de uso obligado en el SCA). Se debe volver a determinar los lípidos a las 4-6 semanas para saber si se han alcanzado los objetivos de cLDL y por cuestiones de seguridad. Esta información nos ayu-

Tabla 3
Recomendaciones para el tratamiento de la dislipemia en la diabetes mellitus¹⁰

Recomendación	Clase/nivel
Independientemente del cLDL, se recomienda tratamiento con estatinas como de elección y eventualmente tratamiento combinado para todos los pacientes con DM1 y microalbuminuria y enfermedad renal	I/C
Para pacientes con DM2 y ECV o ERC y aquellos sin ECV mayores de 40 con uno o más FRCV o LOD, el objetivo de cLDL es < 70 mg/dl, y el objetivo secundario, colesterol no-HDL en 100 mg/dl y apoB < 80 mg/dl	I/B
Para todo paciente con DM2, el cLDL debe ser < 100 mg/dl como objetivo primario. El colesterol no-HDL < 130 mg/dl y la apoB < 100 mg/dl son objetivos secundarios	I/B

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; LOD: lesión de órgano diana; no-HDL: no unido a lipoproteínas de alta densidad.

dará a seleccionar las dosis de estatinas. El consumo de ácidos poliinsaturados n-3 y aceite de pescado es una cuestión debatida por los resultados contradictorios de varios ensayos clínicos^{14,15}. Se les atribuyen efectos lipídicos favorables, pero tal vez sus efectos más importantes sean antiarrítmicos.

En pacientes que no toman estatinas y van a someterse a intervención percutánea, el pretratamiento a corto plazo con atorvastatina reduce la extensión del infarto de miocardio en pacientes con angina estable y SCA. El estudio ARMYDA¹⁶ demostró que una recarga reducía los infartos periprocedimiento incluso en los que ya tomaban estatinas, por lo que se aconseja esta actitud terapéutica (2b/B).

Tratamiento de la dislipemia en la insuficiencia cardíaca y la enfermedad valvular

Dada la negatividad de los diferentes estudios realizados con estatinas en los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) de moderada a grave, no está indicado el uso de estatinas en pacientes en clase III-IV (III/A) de la *New York Heart Association* (NYHA)^{17,18}. Se puede añadir ácidos grasos poliinsaturados omega-3 a dosis de 1 g/día al tratamiento óptimo de la IC en pacientes en NYHA II-IV (IIb/B). El tratamiento hipolipemiante no está recomendado para pacientes valvulares sin enfermedad coronaria (III/B)¹⁹.

Enfermedad renal crónica

La prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) de leve a moderada se está incrementando rápidamente en todo el mundo. Una disminución de la tasa de filtrado glomerular (GFR) se asocia, de manera

independiente de otros factores de riesgo, a enfermedad cardiovascular. En un registro europeo, la mortalidad cardiovascular estandarizada fue de 38 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 37,2-39) cada 1.000 personas/año, más alta en pacientes que comenzaban diálisis que en la población general²¹.

Actualmente la ERC está considerada como un equivalente de la enfermedad coronaria, de modo que la reducción del cLDL es un objetivo primario del tratamiento, ya que reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular. En la ERC moderada-grave se debe usar estatinas o tratamiento combinado para alcanzar cifras de cLDL < 70 mg/dl (IIa/C). El tratamiento con estatinas puede frenar moderadamente la pérdida de función renal y proteger contra el desarrollo de estadios finales de ERC que requieran diálisis (IIa/C). También tienen efectos beneficiosos en pacientes con ERC en estadios 2-4 y proteinuria > 300 mg/24 h (IIa/B)²². En la tabla 4 se consignan las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología¹⁰. Los pacientes con ERC en estadios 1-2 toleran bien las estatinas a dosis moderadas. En estadios más avanzados hay que usarlas con mayor precaución y ajustando la dosis por motivos de seguridad. Se debe elegir estatinas con excreción renal mínima (atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina). Los fibratos incrementan las concentraciones de creatinina y homocisteína. El fenofibrato no se dializa y no se debe utilizar cuando la GFR < 50 ml/min/1,73 m². Se debe reducir la dosis de gemfibrozilo a 600 mg/día si la GFR < 60 y hay que evitarlo si GFR < 15. La ezetimiba se puede utilizar a dosis plenas y también los ácidos grasos omega-3 de prescripción.

El perfil lipídico en la ERC muestra anomalías cuantitativas y cualitativas que van empeorando a medida que declina la GFR y son más pronunciadas en los estadios finales. Se caracteriza por una elevación de TG y una disminución del cHDL, mientras que los cambios del colesterol total o el cLDL son menores. El colesterol no-HDL y la apoB están incrementados. Hay un exceso de partículas de cLDL pequeñas y densas. Se incrementa la Lp(a). Los pacientes con ERC en estadios 3-5, por lo tanto, tienen un perfil de dislipemia mixta altamente aterogénica.

Las evidencias que sustentan el tratamiento hipolipemiente en la ERC se basan en análisis *post-hoc* de estudios como el PPP²³ (*Pravastatin Pooling Project*), que mostró beneficio en pacientes con ERC en estadios 2-3, especialmente los diabéticos, y el HPS²⁴ (*Heart Protection Study*), que mostró una reducción del riesgo, del 11 frente al 5,4% de la cohorte total, en un subgrupo de pacientes con ERC leve.

Los resultados en pacientes con ERC en estadios 4-5 son menos claros; en varios estudios (como el 4D²⁵ o el AURORA²⁶, realizados con atorvastatina y rosuvastatina respectivamente) los resultados fueron negativos. El más reciente ensayo SHARP²⁷ ha mostrado efectos beneficiosos de la combinación de simvastatina y ezetimiba respecto a placebo en pacientes de muy alto riesgo con ERC avanzada; la combinación logró reducir de forma estadísticamente significativa (17%) los eventos ateroscleróticos mayores y un 15,3% los eventos vasculares mayores. En estos pacientes el uso de ácidos grasos omega-3 de prescripción es una opción para conseguir descensos de TG.

ICTUS

La etiología del ictus es heterogénea e incluye el ictus secundario a tromboembolia asociada a la fibrilación auricular, la enfermedad arterial carotídea y la aterosclerosis aórtica proximal, la enfermedad de los pequeños vasos cerebrales y la hemorragia intracraneal (intracerebral y subaracnoidea). La dislipemia puede participar en la patogenia del ictus de acuerdo con la etiología concreta. La relación entre dislipemia y evento aterotrombótico que incluya el ictus isquémico o el accidente cerebrovascular isquémico transitorio es bien conocida, mientras que la asociación de dislipemia y otros tipos de ictus es incierta. El uso de fármacos hipolipemiantes en prevención primaria en adultos con alto riesgo cardiovascular debido a concentraciones de cLDL altas u otros factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión arterial, reducen el riesgo de ictus y accidente isquémico transitorio²⁸. Los regímenes de tratamiento más intensos con estatinas se

Tabla 4

Recomendaciones¹⁰ para el tratamiento de pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 2-4 y filtrado glomerular estimado en 15-89 ml/min/1,73 m²

Recomendación	Clase/nivel
La ERC está considerada equivalente de riesgo de EC, y la reducción del cLDL es un objetivo primario	IA
Le reducción del cLDL disminuye el riesgo de ECV y se debe tener en cuenta	IIa/B
Las estatinas pueden enlentecer moderadamente la pérdida de función renal y proteger contra la evolución a enfermedad renal terminal	IIa/C
Las estatinas pueden tener efecto beneficioso en la proteinuria (> 300 mg/día) y se debe considerarlas en estadios 2-4	IIa/C
En ERC moderada-grave, las estatinas en monoterapia o en combinación deberían conseguir cifras de cLDL < 70 mg/dl	IIa/C

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EC: enfermedad coronaria; ERC: enfermedad renal crónica.

asocian con menor riesgo de ictus en comparación con los regímenes menos intensos. En prevención secundaria, los pacientes que han sufrido un ictus están en riesgo no solo de recurrencias, sino también de sufrir otros eventos cardiovasculares mayores²⁹ como infarto de miocardio. Por lo tanto, se debe considerarlos de alto riesgo y conseguir cifras de cLDL < 70 mg/dl. El tratamiento con estatinas reduce el riesgo de ictus, infarto de miocardio y muerte cardiovascular. Sin embargo, la etiología del ictus puede influir en la respuesta a las estatinas; los pacientes con eventos aterotrombóticos se benefician, mientras que los que sufren ictus hemorrágico pueden no beneficiarse o incluso resultar perjudicados, por lo que en su caso no estaría indicado el tratamiento con estatinas.

ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

La enfermedad arterial periférica es una manifestación común de la aterosclerosis y afecta a varios territorios: carótida, aorta, extremidades inferiores y, menos frecuentemente, arterias renales y mesentéricas. Los pacientes con enfermedad arterial periférica tienen un riesgo elevado de eventos coronarios y sufrirla es un factor independiente de riesgo de muerte, infarto de miocardio y muerte cardiovascular³⁰. Por ello se la considera equivalente de riesgo coronario, por lo que se debe tratar como prevención secundaria. A pesar de esto, al paciente con enfermedad arterial periférica no se lo suele manejar como al paciente coronario.

En la arteriopatía de extremidades inferiores, el tratamiento hipocolesterolemizante reduce el riesgo de eventos isquémicos y el empeoramiento de la claudicación, con lo que mejora el perímetro de marcha de estos pacientes. Una revisión sistemática de 18 ensayos que incluyeron a 10.000 pacientes con diferentes concentraciones de colesterol, desde normales a altas, señala que el tratamiento hipolipemiente se asocia con una reducción de los eventos cardiovasculares totales de un 20%, junto con una reducción no significativa del 14% en todas las causas de mortalidad³¹.

En la enfermedad arterial carotídea, varios ensayos han mostrado los efectos beneficiosos del tratamiento hipolipemiente en la progresión del índice de grosor intimomedial carotídeo (GIMc). No existen estudios aleatorizados que demuestren que los hipolipemiantes reduzcan la incidencia de eventos cardiovasculares en los pacientes y en la prevención de eventos cardiovasculares. Un metaanálisis³² de 10 estudios que incluyen a 3.443 pacientes señala una reducción significativa en la progresión de la aterosclerosis carotídea en pacientes tratados con estatinas en comparación con placebo. En un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, el tratamiento con estatinas redujo un 21% la incidencia de todos los ictus en diferentes poblaciones, con una fuerte correlación entre la reducción de cLDL y el GIMc, que se

reduce el 0,73% anual por cada 10% de disminución del cLDL. El ácido nicotínico puede añadir beneficio al efecto de las estatinas³³.

Los cambios ateroscleróticos de las arterias retinianas se correlacionan con las cifras de colesterol total, cLDL, TG y apoB y también con enfermedad coronaria. Sin embargo, no hay estudios con fármacos hipolipemiantes que puedan establecer que se pueda reducir estos cambios.

La presencia de aneurisma de la aorta abdominal es un equivalente de riesgo coronario, pero no hay ensayos clínicos que muestren una reducción del riesgo cardiovascular en este tipo de afección. Dos revisiones sistemáticas de baja calidad metodológica muestran datos no concluyentes respecto a que las estatinas reducen la mortalidad perioperatoria o la morbimortalidad cardiovascular en estos pacientes. Sin embargo, hay dos estudios en los que hubo una mejora de los resultados; en el primero³⁴, con atorvastatina 20 mg frente a placebo, se redujo el objetivo combinado de muerte cardíaca, infarto, ictus y angina inestable en 100 pacientes sometidos a cirugía de reparación de aneurisma, y el segundo³⁵, a doble ciego en 497 pacientes tratados preoperatoriamente con fluvastatina 80 mg. El posible beneficio del tratamiento hipolipemiente no se ha comprobado en pacientes con afección aterosclerótica de las arterias renales, a pesar de lo cual deben ser tratados como pacientes de alto riesgo cardiovascular.

En resumen, la guía señala que la enfermedad arterial periférica es una entidad de alto riesgo y el tratamiento hipolipemiente, fundamentalmente con estatinas, tiene el mayor grado de recomendación (I/A). Las estatinas pueden prevenir la progresión de la enfermedad carotídea (I/A) y están recomendadas en la prevención de la progresión del aneurisma abdominal (I/C).

Pacientes trasplantados

Las alteraciones de las concentraciones lipídicas son comunes en pacientes sometidos a trasplante y predisponen a la aterosclerosis y las vasculopatías postrasplante que dan lugar a eventos vasculares mayores. La causa de esta dislipemia está en relación con la DM, la obesidad, el síndrome metabólico y la enfermedad renal crónica. Además, los inmunosupresores afectan de manera negativa al metabolismo de los lípidos. Los glucocorticoides producen aumento de peso y exacerban la resistencia a la insulina, lo que conduce a aumento de colesterol total, cVLDL y TG y del tamaño y la densidad de las partículas de cLDL. Los inhibidores de calcineurina disminuyen el aclaramiento de las lipoproteínas aterogénicas; tanto ciclosporina, como tacrolimus y sirolimus causan dislipemia en un alto porcentaje de los pacientes tratados.

En cuanto a recomendaciones, las estrategias para el manejo del riesgo cardiovascular total son prioritarias en este tipo de pacientes (I/C). Se debe utilizar estatinas como fármacos de primera línea, comenzando con dosis bajas y aumentando la dosis con cautela, debido a la interacción con los fármacos antineoplásicos, en especial con la ciclosporina, por el riesgo de miopatía (IIa/B). Para los pacientes que no toleran las estatinas o con cifras elevadas de cLDL pese a recibir dosis elevadas de estatinas, en especial los que tienen un riesgo residual elevado, se aconseja utilizar ezetimiba para los que tienen cLDL elevado y fibratos o ácido nicotínico para los que tienen valores altos de TG o bajos de cHDL (IIb/C).

A pesar de que varios ensayos aleatorizados^{36,37} con estatinas han demostrado su potencial de mejorar la evolución cardiovascular de pacientes trasplantados de corazón y riñón, se echa en falta más datos. Una revisión sistemática³⁸ en pacientes trasplantados renales tratados con estatinas demuestra una fuerte tendencia a la disminución de los eventos cardiovasculares y de la mortalidad.

Pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana

Los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a menudo tienen cifras bajas de colesterol total, cLDL y cHDL y cifras

altas de TG. El tratamiento antirretroviral causa un aumento de las partículas de cLDL pequeñas y densas y de los TG, lo que duplica el riesgo de enfermedad coronaria en comparación con los sujetos VIH negativos³⁹. El tratamiento también aumenta la presión arterial y la resistencia a la insulina, lo que contribuye a aumentar el riesgo de enfermedad coronaria, máxime si los pacientes son fumadores con dislipemia. La recomendación de tratamiento se dirige a utilizar hipolipemiantes, en particular estatinas, para tratar de alcanzar cifras de cLDL como en los pacientes de alto riesgo (IIa/C). Se debe aconsejar dieta y actividad física, y si no se consiguen los objetivos, se debe cambiar el tratamiento antirretroviral. A pesar de la preocupación por la potencial interacción entre estatinas y antirretrovirales, no se ha observado toxicidad significativa y, como se ha mencionado, las estatinas constituyen el tratamiento de elección para disminuir el cLDL, mientras que se puede prescribir los fibratos cuando la hipertriglicéridemia sea el hallazgo dominante⁴⁰.

Diferentes tipos de estatinas pueden tener diferentes interacciones con los fármacos antirretrovirales. La Sociedad Clínica Europea AIDS señala que la simvastatina está contraindicada para pacientes que reciban ritonavir⁴¹. La combinación de rosuvastatina con lopinavir/ritonavir requiere precaución⁴². Para pacientes que no toleran las estatinas, la ezetimiba es una opción de tratamiento. No se recomienda usar resinas, ya que aumentan los TG e interfieren en la absorción de los fármacos antirretrovirales. Todavía no hay datos sobre el efecto de los fármacos hipolipemiantes en los eventos cardiovasculares de pacientes con VIH.

Enfermedades autoinmunitarias

Las enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la psoriasis y el síndrome antifosfolípido, se caracterizan por un aumento de la aterosclerosis y, en consecuencia, mayores cifras de morbimortalidad cardiovascular comparadas con las de la población general⁴³⁻⁴⁵. El sistema inmunitario está implicado en la patogenia de la aterosclerosis a través de los componentes inflamatorios de la respuesta inmunitaria y de los elementos autoinmunes, como los autoanticuerpos, autoantígenos y linfocitos autorreactivos. Estas enfermedades se caracterizan por vasculitis inflamatoria y disfunción endotelial. Actualmente no existe indicación para el uso preventivo de fármacos hipolipemiantes basada únicamente en la presencia de estas enfermedades (III/C).

Niños, mujeres y ancianos

Niños

La base del tratamiento de los niños es la dieta. Solo en las hipercolesterolemias familiares se debe emplear hipolipemiantes. En el caso de la hipercolesterolemia familiar heterocigota, se recomienda el empleo precoz de estatinas entre los 10 y los 18 años, en función de la historia familiar. Hay evidencia de afección carotídea temprana en niños en torno a los 10 años a través del estudio ecográfico del GIMC, que puede detenerse con el tratamiento con estatinas o plasmaféresis⁴⁶.

Mujeres

Los estudios realizados en prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria han incluido un número bajo de mujeres y los resultados no se han comunicado discriminados por sexo. El metaanálisis publicado más recientemente indica un beneficio similar en varones y mujeres⁴⁷.

Este beneficio cuestionado en prevención primaria ha sido admitido para las mujeres con alto riesgo cardiovascular una vez que se han añadido a los análisis⁴⁸ los resultados del estudio JUPITER, que mostró una reducción de un 12% del riesgo relativo en la mortalidad

con el uso de rosuvastatina en mujeres con alto riesgo cardiovascular sin enfermedad cardiovascular establecida.

En prevención secundaria, no existe duda alguna de que se debe tratar a las mujeres exactamente igual que a los varones en cuanto a fármacos y objetivos, como lo indican diferentes metaanálisis como el de Walsh et al⁴⁹, que publican que en el estudio de una cohorte de 8.272 mujeres con enfermedad cardiovascular, tratadas principalmente con estatinas, se produjo una reducción del 26% de la mortalidad cardiovascular, el 29% del infarto de miocardio y el 20% del total de eventos coronarios. Hay que recordar que las estatinas deben suspenderse 3 meses antes de la planificación de un embarazo⁵⁰ y reinstaurarse una vez concluido el periodo de lactancia.

El papel de los tratamientos hipolipemiantes distintos de las estatinas todavía está por determinarse, y hay que utilizarlos en función del tipo de dislipemia y como alternativa cuando haya intolerancia a las estatinas o debido a sus efectos secundarios.

El tratamiento hormonal actualmente utilizado, llamado de tercera generación (dosis bajas de estrógenos-progesterona), no parece que aumente los efectos adversos y se puede usar después de la valoración del perfil lipídico. Por el contrario, se debe recomendar otras medidas para mujeres con cLDL > 160 mg/dl o con factores de riesgo múltiples y para aquellas con alto riesgo de eventos trombóticos. A pesar de algunos efectos favorables en el perfil lipídico, no se ha demostrado que el tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos reduzca el riesgo cardiovascular, y no se puede recomendar para la prevención cardiovascular en mujeres⁵¹.

Ancianos

El porcentaje de ancianos en nuestra sociedad va en aumento. Más del 80% de los individuos que mueren por enfermedad coronaria son mayores de 65 años. La dislipemia, el tabaquismo, la hipertensión y la DM son los principales factores de riesgo cardiovascular en todas las edades, pero el riesgo absoluto se incrementa exponencialmente con la edad. La reducción del riesgo en mayores de 65 años es esencial, ya que un 65-75% tiene enfermedad coronaria clínica o enfermedad aterosclerótica subclínica. El 25% de los varones y el 42% de las mujeres mayores de 65 años presentan cifras de colesterol total > 240 mg/dl; por lo tanto, son un grupo de población que se puede beneficiar de forma significativa del tratamiento hipolipemiente, lo que se deduce de los estudios metaanalíticos realizados. Las evidencias en edades superiores, por encima de 80-85 años, son muy limitadas y se debe utilizar el juicio clínico. Las medidas de prevención primaria deben ser las mismas que en población más joven. El estudio PROSPER (*Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*) fue el primero en valorar la pravastatina 40 mg/día en comparación con placebo en pacientes de 70-82 años con factores de riesgo. Después de 3 años, los valores de cLDL se redujeron un 34%; los TG, el 13% y el riesgo de muerte coronaria, infarto no mortal e ictus, un 13%⁵². No se redujo la mortalidad total ni se mejoró el deterioro cognitivo. En los metaanálisis publicados, no se han encontrado diferencias significativas entre población joven y anciana.

En prevención secundaria, diferentes ensayos, como el 4S⁵³ o el CARE⁵⁴, demostraron la eficacia tanto de simvastatina como de pravastatina en la prevención de eventos cardiovasculares. En el estudio CARE, el número de pacientes que es necesario tratar fue 11 en 5 años para prevenir un evento cardiovascular mayor y 22 para prevenir una muerte de origen coronario. Los resultados de un registro sueco demuestran que el tratamiento con estatinas se asocia a una disminución de la mortalidad en pacientes muy ancianos tras infarto, sin incremento del riesgo de cáncer⁵⁵. Se recomienda el tratamiento con estatinas comenzando con dosis bajas por la posibilidad de un incremento de sus efectos secundarios en pacientes polimedicados.

Los ancianos tienen menos posibilidad de recibir tratamiento hipolipemiente y son menos proclives a adherirse al tratamiento por diferentes razones, como el coste de los fármacos en países donde no

están subvencionados o por los efectos secundarios. También la percepción de que se dan eventos coronarios a pesar del tratamiento puede cuestionar el beneficio de este. No obstante, hay que realizar un importante esfuerzo para mejorar la adherencia basado en reforzar el conocimiento del riesgo y los potenciales beneficios cuando se persiste con el tratamiento con estatinas.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization, Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: Report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/99.2. Geneva: WHO; 1999.
- Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MA, Kastelein JJ. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med.* 2004;4:59-65.
- Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS, Maplebeck S, Cooper JA, Soutar AK, et al; Simon Broome Familial Hyperlipidaemia Register Group and Scientific Steering Committee. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet.* 2006;43:943-9.
- Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1113-2.
- Liu J, Grundy SM, Wang W, Smith SC Jr, Vega GL, Wu Z, et al. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J.* 2007;153:552-8.
- Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA.* 2007;298:765-75.
- Adiels M, Olofsson SO, Taskinen M, Boren J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:1225-36.
- 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.
- Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shephard J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;338:b2376.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2011;32:1769-818.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285:1711-8.
- De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD et al; A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA.* 2004;292:1307-16.
- Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, et al; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1405-10.
- Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM; for the Alpha Omega Trial Group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2010;363:2015-26.
- GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI prevention trial. *Lancet.* 1999;354:447-55.
- Di Sciacio G, Patti G, Pasceri V, Gaspardone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary interventions: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:558-65.
- Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357:2248-61.
- Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al; GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1231-9.
- Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2008;359:1343-56.

20. Hyre AD, Fox CS, Astor BC, Cohen AJ, Muntner P. The impact of reclassifying moderate CKD as a coronary heart disease risk equivalent on the number of US adults recommended lipid-lowering treatment. *Am J Kidney Dis.* 2007;49:37-45.
21. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dyk PC, Tomas LMJ, Ansell D, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA.* 2009;302:1782-9.
22. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med.* 2006;145:117-24.
23. Tonelli M, Keech A, Shepherd J, Sacks F, Tonkin A, Packard C, et al. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3748-54.
24. 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.* 2003;361:2005-16.
25. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353:238-48.
26. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360:1395-407.
27. SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2010;160:785-94.
28. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol.* 2009;8:453-63.
29. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549-59.
30. Mc Dermott MM, McDermott MM, Mandapat AL, Moates A, Albay M, Chiou E, et al. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch Intern Med.* 2003;163:2157-62.
31. Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD000123.
32. Kang S, Wu Y, Li X. Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2004;177:433-42.
33. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2010;210:353-61.
34. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leao P, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg.* 2004;39:967-76.
35. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, Van Urk H, Van Sambeek MR, et al; Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med.* 2009;361:980-9.
36. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, Von Scheidt W, Steinbeck G, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after Heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation.* 1997;96:1398-402.
37. Page RL, Miller GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient part IV: drug-drug interactions. *Circulation.* 2005;111:230-9.
38. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Craig JC, Strippoli GFM. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD005019.
39. Glass TR, Ungsedhapand C, Wolbers M, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, et al; Swiss HIV Cohort Study. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med.* 2006;7:404-10.
40. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS.* 2003;17:404-10.
41. Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, De Wit S, Guaraldi G, Katlama C, et al; EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med.* 2008;9:72-81.
42. Van der Lee M, Sankatsing R, Schippers E, Vogel M, Fätkenheuer G, Van der Ven A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of combined use of lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in HIV-infected patients. *Antivir Ther.* 2007;12:1127-32.
43. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dykmans BA, 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.* 2010;69:325-31.
44. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1131-5.
45. Thorburn CM, Ward MM. Hospitalizations for coronary artery disease among patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2519-23.
46. Mehta PK, Baer J, Nell C, Sperling LS. Low-density lipoprotein apheresis as a treatment for hyperlipidaemia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2009;11:279-88.
47. 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.
48. Brugs JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;338:b2376.
49. Walsh JME, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidaemia in women. *JAMA.* 2004;291:2243-52.
50. Shufelt CL, Bayley Merz C. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:221-31.
51. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2003;349:523-34.
52. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al; PROSPER Study Group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1623-30.
53. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344:1383-9.
54. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med.* 1998;129:681-9.
55. Gransbo K, Melander O, Wallentin L, Lindback J, Stenestrand U, Carlsson J, et al. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1362-9.